

Université de Sherbrooke

**L'acétaminophène : un analgésique qui pourrait potentialiser
l'inhibition endogène de la douleur?**

Par

Yesmine KRID

Programme de recherche en sciences de la santé

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de
l'obtention du diplôme de maîtrise(M.Sc) en recherche en sciences de la santé

Sherbrooke, Québec, Canada

Janvier 2019

Membres du jury d'évaluation :

Serge Marchand, Ph.D., Département de chirurgie (Directeur)

Guillaume Léonard, pht, Ph.D., École de réadaptation (co-directeur)

Hélène Corriveau, pht, Ph.D., École de réadaptation (évaluatrice interne)

Pierre Beaulieu, M.D., Ph.D., Département de pharmacologie, Faculté de
médecine, Université de Montréal (évaluateur externe)

Sommaire

L'acétaminophène : un analgésique qui pourrait potentialiser l'inhibition endogène de la douleur?

Par

Yesmine Krid

Programme de recherche en sciences de la santé

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de maître ès (M. Sc.) en recherche en science de la santé. Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H

5N4

L'acétaminophène est un analgésique fréquemment utilisé pour soulager les douleurs faibles à modérées. Sa découverte remonte à une centaine d'année, toutefois son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Son effet thérapeutique semble être lié, en partie, à l'activation des voies descendantes sérotoninergiques. Ces voies sont aussi impliquées dans les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur (*conditioned pain modulation - CPM*) qui sont à l'origine d'une diminution de la perception douloureuse. Dans une étude récente, une équipe de recherche a montré que l'acétaminophène pouvait potentialiser l'inhibition endogène de la douleur soit en recrutant les voies descendantes sérotoninergiques. Mais ceci n'était valable que pour une population spécifique, soit des hommes en bonne santé. En effet, d'autres chercheurs ont observé que, chez une population constituée uniquement de femmes, ce médicament n'amplifie pas l'efficacité des mécanismes inhibiteurs descendants. D'où la réalisation de cette étude qui a pour objectif de vérifier si la prise de ce médicament chez des hommes et des femmes en santé et sans douleur, pourrait potentialiser l'inhibition endogène de la douleur par l'entremise du CPM. Pour ce faire, nous avons recruté 34 participants (17 hommes et 17 femmes) pour participer à cet essai croisé randomisé à double insu (évaluateur et participants). Ces derniers étaient invités à prendre part à trois sessions expérimentales (contrôle, 1g d'acétaminophène et placebo) au cours desquelles l'efficacité du CPM était évaluée à chacune d'entre elles grâce à un test de douleur utilisant une thermode et un bain d'eau froide. Nous n'avons observé aucune différence dans l'efficacité du CPM entre les trois conditions expérimentales. Également, l'efficacité du CPM était comparable entre les hommes et les femmes durant les trois sessions expérimentales. Ces observations suggèrent que l'effet analgésique de l'acétaminophène n'est probablement pas être lié aux CPM ni chez les hommes, ni chez les femmes. D'autre parts, le mécanisme d'action de ce dernier peut être, en partie, sérotoninergique mais sans effets directs sur le CPM.

Mots clés : acétaminophène, mécanismes endogènes de contrôle de la douleurs, voies inhibitrices descendantes, sérotonine.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : Recension des écrits	1
1.1 La douleur	1
1.1.1 Les composantes de la douleur.....	7
1.1.2 Neurophysiologie de la douleur	9
1.1.2.1 De la périphérie aux centres supérieurs.....	9
1.1.2.2 De la nociception à la douleur	11
1.1.3 Mécanismes endogènes inhibiteurs descendants.....	12
1.1.3.1 Les mécanismes spinaux	12
1.1.3.2 Les mécanismes du tronc cérébral : le CPM	13
1.1.3.3 Déficits de ces mécanismes dans certaines pathologies chroniques.....	15
1.1.3.4 Traitements pharmacologiques et efficacité du CPM : exemple des antidépresseurs	16
1.1.4 Les mécanismes des centres supérieurs.....	17
1.2 Acétaminophène.....	18
1.2.1 Généralités.....	18
1.2.2 Pharmacologie de l'acétaminophène : pharmacocinétique et pharmacodynamie	19
1.2.3 Mécanisme d'action	20
1.2.3.1 Inhibition de la synthèse des prostaglandines.....	21
1.2.3.2 Interaction avec les voies descendantes sérotoninergiques	22
1.2.3.3 Implication des voies cannabinoïdiques	23
1.2.3.4 Implication d'autres systèmes	24
1.2.4 Effet potentialisateur sur les mécanismes inhibiteurs (CPM)	24
1.3 Objectifs et hypothèse	27
1.3.1 Objectif principal.....	27
1.3.2 Objectif secondaire.....	27
1.3.3 Hypothèses	27
CHAPITRE II : Méthodologie	28
2.1 Devis méthodologique.....	28
2.2 Population à l'étude.....	28
2.3 Stratégie d'échantillonnage	29
2.4 Taille d'échantillon	29
2.5 Stratégie de recrutement.....	29
2.6 Critères d'admissibilité : critère d'inclusion et d'exclusion	30
2.6.1 Critères d'inclusion	30
2.6.2 Critères d'exclusion.....	30
2.7 Conditions à respecter avant les sessions expérimentales.....	30
2.8 Variables à l'étude	31
2.8.1 Variables dépendantes.....	31
2.8.2 Variables indépendantes.....	31
2.8.3 Variables attributs	31
2.9 Instruments de mesures	31
2.9.1 Échelle visuelle analogue relié à un ordinateur : CoVAS	32
2.9.2 Thermode	33
2.9.3 Bain d'eau froide.....	34
2.9.4 Questionnaire sociodémographique	35

2.9.5	Questionnaires psychométriques.....	35
2.9.5.1	Inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété.....	35
2.9.5.2	Inventaire de dépression de Beck.....	36
2.9.5.3	Échelle de dramatisation face à la douleur.....	37
2.9.6	Procédure expérimentale.....	38
2.9.6.1	Familiarisation avec la thermode.....	38
2.9.6.2	Mesures des seuils de douleur et de tolérance.....	38
2.9.6.3	Évaluation de l'efficacité des mécanismes inhibiteurs descendants.....	40
2.10	Déroulement de l'étude	41
2.10.1	Premier contact avec les participants.....	41
2.10.2	Première session expérimentale.....	41
2.10.3	Deuxième et troisième session expérimentale.....	42
2.10.3.1	Distribution des pilules.....	42
2.10.3.2	Acétaminophène et placebo.....	43
2.10.3.3	Déroulement des sessions expérimentales.....	44
2.11	Analyses statistiques	45
2.12	Considérations éthiques	46
CHAPITRE III	: Résultats	28
3.1	Description de l'échantillon	28
3.2	Perception de la douleur	48
3.3	Efficacité du CPM	51
3.3.1	Effet de l'ordre de présentation sur le CPM.....	51
3.3.2	Effet des conditions sur le CPM.....	53
3.4	Efficacité du CPM en fonction du sexe	56
CHAPITRE IV	: Discussion	48
4.1	Discussion générale des résultats.....	48
4.2	Forces et limites de l'étude.....	63
4.2.1	Forces de l'étude	63
4.2.2	Limites de l'étude.....	64
4.3	Retombées anticipées et perspectives.....	64
CONCLUSION	59
Références	60
ANNEXE 1	: Approbation du comité d'éthique et formulaire de consentement	68
ANNEXE 2	: ENCAPSULATION DE L'ACÉTAMINOPHÈNE ET PLACEBO	80
ANNEXE 3	: TABLE DE RANDOMISATION.....	81

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des gélules : Similitudes et différences	44
Tableau 2 : Tableau récapitulatif du déroulement de l'étude	45
Tableau 3 : Caractéristiques de l'échantillon	28
Tableau 4 : Caractéristiques de l'échantillon et pointage des questionnaires	48
Tableau 5 : Les mesures de douleur durant les 3 sessions expérimentales.....	49
Tableau 6 : Comparaison des différentes mesures expérimentales durant les sessions expérimentales et entre les sexes	51
Tableau 7 : Efficacité du CPM : Évaluation durant les trois sessions expérimentales.....	52
Tableau 8 : Efficacité du CPM : Présentation des résultats selon les sessions expérimentales	55

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les voies ascendantes de la douleur.....	10
Figure 2 : Les niveaux d'inhibition de la douleur	13
Figure 3 : Échelle visuelle analogue reliée à un ordinateur	32
Figure 4 : La thermode	33
Figure 5 : Le bain d'eau froide et le refroidisseur	34
Figure 6 : Les gélules d'acétaminophène et de placebo	43
Figure 7 : Comparaison de l'intensité de la douleur avant et après l'immersion dans le bain d'eau froide - session contrôle.....	53
Figure 8 : Comparaison de l'intensité de la douleur avant et après l'immersion dans le bain d'eau froide - session acétaminophène.....	54
Figure 9 : Comparaison de l'intensité de la douleur avant et après l'immersion dans le bain d'eau froide - session placebo	54
Figure 10 : Comparaison de la douleur moyenne avant et après immersion dans le bain d'eau froide entre les hommes et les femmes.....	56

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens
- CIDN : contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs
- CPM : conditioned pain modulation
- SGPA : substance grise périaqueducule
- NRM : noyau de raphé magnus
- MÉ : moelle épinière
- 5HT : sérotonine
- NAD : noradrénaline
- IASP : International Association of the Study of Pain
- SNC : Système nerveux central
- CCA : cortex cingulé antérieur
- S1 : cortex somatosensoriel primaire
- SG : substance gélatineuse (substantia gelatinosa)
- LCR : liquide céphalo-rachidien
- IRSN : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- NAPQI : N-acétyl P-benzoquinone
- COX : cyclooxygénase
- SC : stimulus conditionnant
- ECR : essai croisé randomisé
- CHUS : Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
- CoVAS : Computerized Visual Analog Scale
- ST : stimulus test
- IASTA : Inventaire d'anxiété situationnelle et traits anxieux
- CR-CHUS : Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
- PCS : Pain Catastrophizing Scale
- CÉR : Comité d'éthique de la recherche

À ma chère maman, Sabe

À mon cher papa, Gadour.

Remerciements

En premier temps, je tiens à exprimer ma reconnaissance à mon pays, la Tunisie, de m'offrir l'occasion de poursuivre mes études supérieures au sein d'une université prestigieuse comme l'Université de Sherbrooke.

J'adresse mes sincères remerciements à mon directeur de recherche, le Pr Serge Marchand, de m'avoir acceptée dans son laboratoire de recherche. Évidemment, pour sa patience, sa disponibilité et surtout pour ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion. Merci de m'avoir toujours ouvert ta porte et conseillé. Je te remercie aussi pour ta présence et ton support moral durant toutes ces années. Je ne pourrais que garder de merveilleux souvenirs. Je ne saurai te montrer mon immense gratitude à cet égard.

Je désire aussi remercier mon co-directeur de recherche, docteur Guillaume Léonard, d'avoir pris le temps de discuter de mon sujet. Chacun de ses échanges m'a aidé à avancer mon projet et mes analyses. Ses conseils concernant mon style d'écriture ont grandement facilité mon travail.

Sans oublier la merveilleuse équipe du labo avec qui j'ai eu la chance de travailler et surtout de devenir amis. Un gros merci à Philippe Chalaye. Janie Damien, Mael Gagnon et Marie-Pierre Cyr. Merci d'avoir partagé de bons et de moins bons moments. Vous étiez une source d'inspiration et de très bons amis.

Enfin, j'aimerais exprimer ma gratitude à toutes les personnes, enseignants, famille et amis, qui ont contribué au succès de ma maîtrise et qui m'ont aidé lors de la rédaction de ce mémoire.

INTRODUCTION

La douleur est un phénomène universel indispensable à la survie de l'être humain. Souvent, elle est sans conséquences, servant de signal d'alarme et d'avertissement d'un danger imminent (Marchand, 2009a). Dans d'autres situations, elle peut se prolonger dans le temps et persister au-delà des délais raisonnables de guérison pour devenir une douleur chronique (Pitcher, Von Korff, Bushnell, & Porter, 2019). À ce stade, elle devient désagréable et gênante nécessitant un traitement spécifique en mesure de réduire les limitations que peut subir la personne à cause de sa souffrance (Croft, 2002).

La prévalence de la douleur chronique ne cesse d'augmenter au Canada (Shupler, Kramer, Cragg, Jutzeler, & Whitehurst, 2018). Dans un mémoire de l'association québécoise de la douleur chronique, certains facteurs ont été rapporté comme étant impliqués dans la chronicisation de la douleur (Deutsh, 2016). Nous pouvons cité la génétique, l'âge, le sexe, l'expérience préalable à la douleur, la pauvreté et l'inflammation prolongée causant une augmentation de la sensibilité du système nerveux central (SNC) comme exemples (Deutsh, 2016). Un autre facteur pourrait être à l'origine de l'augmentation de cette prévalence est le dysfonctionnement des systèmes de la modulation de la douleur (Johannes, Le, Zhou, Johnston, & Dworkin, 2010). La douleur, aiguë ou chronique, représente l'un des premiers motifs de consultation médicale. Sa prise en charge implique une approche multidisciplinaire (Scascighini, Toma, Dober-Spielmann, & Sprott, 2008) mais reste souvent limité dans son efficacité. Probablement, une des causes de cette faille de traitement est la compréhension partielle des mécanismes endogènes qui sous-tendent à cette douleur (Brasseur, Chauvin, Guilbaud, & Guesnon, 1997). Ces mécanismes interviennent dans la modulation de la douleur, c'est-à-dire, l'amplification ou l'atténuation de son intensité (Millan, 2002), d'où l'importance de considérer le fonctionnement de ces mécanismes dans les prescriptions des traitements. Il est important de mentionner que certaines pathologies chroniques telle que la fibromyalgie (de Souza et al., 2009), le syndrome de côlon irritable (Heymen et al., 2010) et les désordres temporo-mandibulaire (Lewis, Rice, & McNair, 2012), ont été associé à un dysfonctionnement partiel ou complet des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur.

Ces mécanismes peuvent être divisés en deux grandes catégories, soit les mécanismes endogènes excitateurs qui amplifient le message nociceptif, et les mécanismes endogènes inhibiteurs qui, comme leur nom l'indique, diminue l'ampleur du message nociceptif (Marchand, 2008a; Millan, 2002). Dans le cadre de ce projet de recherche, nous s'intéressons aux mécanismes endogènes inhibiteurs de la douleur.

C'est en 1979 que Le Bars et collaborateurs ont proposé le modèle des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN). Ce modèle fait partie des mécanismes inhibiteurs endogènes de la douleur et a beaucoup été étudié. Il stipule qu'une stimulation nociceptive localisée peut provoquer une analgésie diffuse à l'ensemble du corps (Le Bars, Dickenson, & Besson, 1979). Yarnitsky et ses collaborateurs le définie comme étant un phénomène où une stimulation conditionnante affecte le stimulus test (Yarnitsky et al., 2010). Plus récemment, un groupe d'experts, ont proposé d'adopter l'appellation *Conditioned Pain Modulation (CPM)* connu aussi sous le nom de modulation conditionnée de la douleur (traduction libre) pour désigner ce phénomène chez l'humain, au lieu de l'appellation CIDN qui est devenue exclusive pour la recherche chez l'animal (Yarnitsky et al., 2010). Pour le reste de ce travail, nous allons utiliser l'acronyme CPM pour faire référence à ce mécanisme.

L'effet du CPM, d'un point de vue neurophysiologique, repose sur une boucle spino-bulbo-spinale où l'influx nerveux nociceptif provenant de la moelle épinière (MÉ) active des neurones de la substance grise périaqueducale (SGPA) et du noyau de raphé magnus (NRM) (Le Bars et al., 1979). Ces structures recrutent, à leurs tours, des interneurons inhibiteurs localisés à plusieurs niveaux de la MÉ par l'entremise de projections descendantes. Lors de ces activités neuronales, il y a une libération de plusieurs neurotransmetteurs qui seront à l'origine de la modulation du message nociceptif.

Comme le rapporte Millan dans sa revue, ces neurotransmetteurs sont impliqués dans l'efficacité des mécanismes endogènes de modulation de la douleur. La sérotonine (5-HT) et la noradrénaline (NAD) jouent un rôle très important dans l'inhibition endogène de la douleur (Millan, 2002). C'est pour cette raison que les voies inhibitrices monoaminergiques

descendantes sont considérées comme des voies intéressantes dans les traitements pharmacologiques des douleurs (Kwon, Altin, Duenas, & Alev, 2014a).

La sérotonine, une tryptamine, joue un rôle important dans la modulation de la douleur. Majoritairement présente en périphérie, elle se trouve également au niveau du SNC, notamment au niveau du tronc cérébral. Les neurones sérotoninergiques sont notamment localisés dans le NRM et la SGPA (Marchand, 2009b; Millan, 2002).

Les écrits scientifiques permettent de soutenir que les traitements pharmacologiques agissant au niveau central, entre autres, sur les voies sérotoninergiques, sont efficaces pour le traitement de la douleur (Pickering et al., 2006; Yarnitsky, Granot, Nahman-Averbuch, Khamaisi, & Granovsky, 2012). L'exemple des antidépresseurs illustre très bien ce phénomène (McCleane, 2008). En effet, en agissant sur la sérotonine et les voies inhibitrices descendantes, les antidépresseurs augmentent le seuil de perception de la douleur (Yarnitsky et al., 2012). Le problème avec ces médicaments c'est qu'ils ont beaucoup d'effets secondaires (Crawford et al., 2014), limitant leur utilisation pour des fins analgésiques.

Fait intéressant, des études récentes supportent que l'acétaminophène, connu aussi sous le nom de paracétamol ou encore acétyl-p-amino-phénol (APAP) agit sur le système inhibiteur endogène de la douleur en augmentant le seuil de perception de cette dernière, plus précisément par l'intermédiaire des voies sérotoninergiques (Pickering, Estève, Lorient, Eschaliér, & Dubray, 2008; Pickering et al., 2006). En effet, la prise concomitante de l'acétaminophène et du granisétron et du tropisétro (par voie intraveineuse), deux antagonistes compétitifs aux récepteurs sérotoninergiques, spécifiquement les récepteurs 5-HT₃, inhibe l'effet analgésique de l'acétaminophène (Pickering et al., 2006). D'où, des seuils de douleur plus élevés durant les sessions expérimentales avec ces antagonistes comparativement au placebo (Pickering et al., 2006).

L'acétaminophène est un analgésique fréquemment utilisé (Beaulieu, 2013). Sa découverte remonte à plus d'une centaine d'années et l'autorisation de sa mise sur le marché remonte à 1957 au Canada (Tremblay, 2011). Ce médicament est bien toléré par la majorité des

personnes, ne présentant pas de grandes contre-indications si la dose recommandée est respectée, il est disponible en vente libre en pharmacies et il est doté d'une efficacité démontrée sur les douleurs faibles à modérée (*Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018; Mallet, Barrière, & Eschalié, 2012; Samonte & Vallente, 2015).

Considérant que l'efficacité du CPM est potentiellement rattachée aux voies descendantes sérotoninergiques et que l'acétaminophène qui est un médicament d'utilisation sécuritaire et dont le mécanisme d'action est en partie sérotoninergique, nous proposons d'étudier son effet sur les voies inhibitrices descendantes à l'aide d'un protocole expérimental. Ce dernier, utilisé dans notre laboratoire et décrit en détails ci-dessous, permettra d'évaluer l'efficacité du CPM chez des sujets sains ne présentant pas de douleur lors des séances d'expérimentation. Il est important de mentionner, que l'intérêt de répondre à cet objectif a été d'abord proposé, à notre connaissance, par Pickering et ses collaborateurs. Ces derniers ont inclus dans leur étude des hommes en bonne santé et ont évalué l'efficacité de leurs CPM à la suite de la prise d'acétaminophène (Pickering et al., 2008). Ensuite, l'équipe de recherche de Meeus, a étudié l'effet de l'acétaminophène sur l'efficacité du CPM chez des femmes en bonne santé et d'autres avec des douleurs chroniques (Meeus et al., 2013). L'inclusion de femmes en bonne santé, des femmes souffrant d'arthrite rhumatoïde et d'autres de syndrome de fatigue chronique et de fibromyalgie pourrait s'expliquer par le fait que ces femmes n'auront pas la même réponse inhibitrice et par la suite la même efficacité du CPM.

La présente étude, comme précédemment mentionnée, a pour objectif de répondre à la même question de recherche, avec l'inclusion d'hommes et de femmes en bonne santé. Nous considérons que l'inclusion des deux sexes dans le même protocole de recherche demeure un élément important qui doit être documenté pour bien statuer sur le rôle du sexe sur l'effet de l'acétaminophène sur les voies inhibitrices descendantes de la douleur.

Dans les chapitres suivants, nous allons, dans un premier temps, expliquer les différents concepts clés de cette étude grâce à une revue exhaustive des écrits scientifiques disponibles sur la neurophysiologie de la douleur et de ses traitements pharmacologiques.

Par la suite, nous allons décrire la méthodologie choisie pour répondre aux objectifs de cette étude. Puis, nous présenteront les résultats obtenus ainsi qu'une discussion de ces derniers.

Pour enfin, présenter une conclusion de ce projet de maîtrise ainsi que les retombées scientifiques et cliniques avec d'éventuelles ouvertures sur de nouveaux projets.

CHAPITRE I : Recension des écrits

1.1 La douleur

Le phénomène de la douleur est un phénomène très complexe. Heureusement, durant les dernières décennies, les connaissances se sont développées sur ce sujet permettant une meilleure compréhension de ce phénomène.

En 1975, l'Association internationale pour l'étude de la douleur (*International Association of the Study of Pain – IASP*) a défini la douleur comme étant « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes » (Merskey, 1991). Depuis ce temps et à travers le monde, cette définition est devenue une référence.

Bien qu'elle soit générale et couvrant différentes dimensions de la douleur, cette définition a été critiquée et des modifications continues ont été suggérées (R. and W. Melzack, 1983; Olivier, 2008; A. C. de C. Williams & Craig, 2016; Wright, 2011). Dans la plus récente revue, Cohen et ses collaborateurs ont révisé les différentes critiques de la définition de la douleur, pour enfin proposer que la douleur soit redéfini comme étant une expérience somatique mutuellement reconnaissable qui reflète la crainte de la menace représentée pour une personne pour son intégrité corporelle ou existentielle (traduction libre : « *we propose that pain be redefined as a mutually recognizable somatic experience that reflects a person's apprehension of threat to their bodily or existential integrity* ») (Cohen, Quintner, & van Rysewyk, 2018).

Cette définition est comparable à celle de l'IASP, cependant, jugée philosophiquement plus saine, biologiquement plus pertinente et avec une meilleure applicabilité clinique (Cohen et al., 2018). Par conséquent, celle-ci est plus signifiante pour les personnes souffrant de la douleur ainsi que le personnel de la santé qui s'engage dans la prise en charge de ces personnes souffrantes.

Définir la douleur reste un grand défi, vu la multitude de facteurs pouvant l'influencer.

Ces facteurs sont multiples et l'expérience de la douleur est facilement modifiable par ces derniers (Edwards, Fillingim, & Keefe, 2001; McGrath, 1994). Ces variables peuvent être des variables démographiques comme l'âge et le sexe, socioculturelles par exemple les

groupes ethniques, psychologiques soit par exemple l'anxiété, la dépression et la dramatisation de la douleur, biologiques citons par exemple la génétique... (Marchand, 2009a). À l'appui, il a été démontré que l'expérience douloureuse est différente entre les groupes ethniques. Par exemple, en évaluant la tolérance aux stimulations à la chaleur, les afro-américains avaient des seuils de tolérances plus faibles que les Caucasiens (Chapman & Jones, 1944; Edwards et al., 2001). L'âge est un autre facteur qui influence cette expérience. Une revue systématique récente avec méta-analyse, incluant 31 études, (Stefan Lautenbacher, Peters, Heesen, Scheel, & Kunz, 2017) rapporte que les seuils de douleurs augmentent avec l'âge par contre les seuils de tolérance ne semblent pas être reliés à ce facteur. Ajoutant à cela, la perception de la douleur peut être modulée grâce aux différents mécanismes endogènes de la douleur qui lui sont rattachés (Millan, 2002). À ce propos, il a été démontré que l'âge module la réponse du mécanisme endogène inhibiteur de la douleur. Dans une étude de Naugle et ses collaborateurs il a été démontré que plus l'âge avance moins efficace est la réponse inhibitrice et que à partir de l'âge de 65 ans ce mécanisme devient inefficace (Naugle, Cruz-Almeida, Fillingim, & Riley, 2017). Dans une autre étude, des chercheurs ont montré que c'est à partir de l'âge de 40 à 45 ans l'efficacité du mécanisme endogène inhibiteur de la douleur commence à être altéré (Larivière, Goffaux, Marchand, & Julien, 2007).

Toutefois, comme l'objectif de cette étude tourne autour de l'efficacité d'un traitement pharmacologique (acétaminophène) sur un des mécanismes de la modulation de la douleur (mécanisme endogène inhibiteur de la douleur), il est crucial de comprendre la neurophysiologie de la douleur. En effet, le choix des traitements pharmacologiques repose sur la compréhension des bases neurophysiologiques de la douleur.

D'abord, avant d'aborder la neurophysiologie de la douleur, il est indispensable d'expliquer le modèle théorique de la douleur permettant de distinguer les différentes composantes de la douleur et leurs interrelations.

1.1.1 Les composantes de la douleur

La douleur est la résultante d'un processus pluridimensionnel où quatre composantes sont impliquées (Calvino & Grilo, 2006; Loeser, 1980; Marchand, 2009a), soit la composante nociceptive, la composante sensori-discriminative, la composante motivo-affective et la

composante cognitivo-comportementale. Ces dernières, détaillées ci-dessous, ne sont pas forcément dépendantes l'une de l'autre ni sujettes à un ordre chronologique prédéfini, c'est-à-dire, l'une n'est pas forcément préalable à l'autre (Marchand, 2009b). Par contre, le dysfonctionnement d'une ou plusieurs de ces composantes peut changer dramatiquement l'expérience de la douleur et peut engendrer différents troubles voire même des pathologies impliquant la douleur (Calvino & Grilo, 2006; Marchand, 2009a).

- La composante nociceptive : cette composante est représentée par l'activation des fibres nerveuses à la suite d'une stimulation jugée menaçante pour l'intégrité de l'organisme, avant même d'arriver aux centres supérieurs, pour être traitée. C'est grâce à cette composante que la voie réflexe est activée et la réaction de retrait ou d'évitement est effectuée sans prendre le temps d'y penser.
- La composante sensori-discriminative : La douleur est une expérience subjective, d'où la différence de perception, d'une personne à l'autre, face à une stimulation douloureuse de même intensité. C'est grâce à la composante sensori-discriminative qu'une personne est en mesure d'accorder des qualificatifs à sa douleur tels que l'intensité, la localisation ou encore la durée.
- La composante motivo-affective : L'expérience douloureuse est aussi perméable aux émotions qui lui sont associées. Cette perméabilité est liée à la composante motivo-affective. Cette dernière correspond à l'état émotionnel généralement négatif découlant de l'expérience douloureuse. L'envie de fuir l'état de souffrance rattaché à cette expérience amène la personne à ressentir du stress, de l'anxiété, de la peur voire la dépression. Certaines personnes ont tendance à dramatiser leurs douleurs, c'est-à-dire, exagérer et surestimer la probabilité de conséquences négatives pouvant survenir à cause de cette douleur. Ce fait joue un rôle important dans la composante motivo-affective et tend à augmenter les émotions négatives (French et al., 2005).
- La composante cognitivo-comportementale : Celle-ci se réfère aux manifestations physiques ou non, soit la réaction à la douleur. Grâce à cette composante, la personne souffrante, manifeste et communique sa souffrance. Cette manifestation se fait par l'intermédiaire de l'expression faciale, les pleurs, les cris, les mots. Les manifestations inconscientes commandées par le système nerveux autonome, les

contrôles neuroendocriniens et les mouvements involontaires (le retrait par exemple) sont aussi rattachées à cette composante.

1.1.2 Neurophysiologie de la douleur

L'expérience douloureuse est sujette à plusieurs modulations, exercées par l'entremise de différents mécanismes endogènes de la douleur. Ces derniers peuvent être excitateurs et augmenter l'intensité de la douleur perçue ou aussi, inhibiteurs et atténuer cette perception (Millan, 2002). Ainsi, de la stimulation nociceptive jusqu'à la perception de la douleur, le recrutement de ces mécanismes est responsable de la perception finale de la douleur.

Dans le but de comprendre la neurophysiologie de la douleur, il faut étudier la trajectoire de l'influx nerveux de la périphérie jusqu'aux centres supérieurs, ceci sans négliger les mécanismes endogènes de modulation de la douleur qui sont localisés à tous les niveaux du SNC.

1.1.2.1 De la périphérie aux centres supérieurs

De la périphérie jusqu'aux centres supérieurs, l'influx nerveux ou le message nociceptif passe par trois neurones; le neurone primaire, le neurone secondaire et le neurone tertiaire (Aguggia, 2003). La communication de ces neurones entre eux est à l'origine du passage du message nerveux.

La figure ci-dessous, représente schématiquement ces neurones ainsi que les différents contacts établis entre eux.

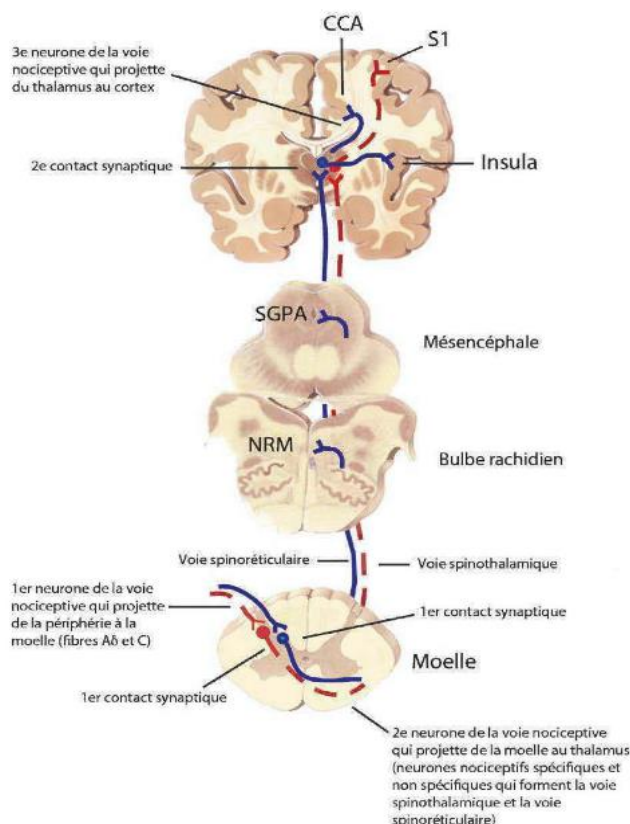


Figure 1 : Les voies ascendantes de la douleur

Cette figure est tirée de «*The physiologie of pain mechanisms : From the periphery to the brain*» (Marchand, 2008a) et reproduite avec la permission de Elsevier Inc.

CCA : cortex cingulé antérieur ; **NRM** : noyau raphé magnus; **SGPA** : substance grise périaqueducale; **S1** : cortex somatosensoriel primaire.

Elle représente le trajet de l'influx nerveux allant de la périphérie en passant par les voies spinothalamique et spinoréticulothalamique vers la MÉ jusqu'aux centres supérieurs.

Les trois neurones précédemment cités sont représentés ainsi que les contacts synaptiques qu'ils établissent entre eux.

En effet, toute stimulation de nature mécanique, chimique ou thermique, est responsable de l'activation des nocicepteurs qui conduiront l'information par l'intermédiaire du neurone primaire jusqu'aux cornes postérieures de la MÉ (Aguggia, 2003; Brasseur et al., 1997; Marchand, 2008b).

C'est à ce niveau qu'a lieu le premier contact synaptique entre les neurones primaire et secondaire (Calvino & Grilo, 2006). Ce dernier traverse la MÉ pour donner naissance à la voie spinothalamique. Ce neurone continue son chemin pour arriver au thalamus où il va établir un contact synaptique avec le neurone tertiaire. Ce dernier se charge de conduire le message nociceptif vers différentes régions du cortex somatosensoriel et certaines structures limbiques (Aguggia, 2003; Calvino & Grilo, 2006).

Cette description mène à croire que l'influx nerveux prend une trajectoire linéaire, mais depuis 1965 et avec l'apparition de la théorie de portillon ce fait a été infirmé (R. Melzack & Wall, 1965). En effet, cette théorie propose que le message nerveux puisse être modulé au niveau de la MÉ par le recrutement des interneurones. Le neurone secondaire, en circulant dans les différentes régions du tronc cérébral tel que la SGPA et le NRM, établit plusieurs contacts synaptiques. À ces niveaux, la majorité des contacts synaptiques se font avec des interneurones inhibiteurs qui atténuent l'activité des cellules de transmission vers les centres supérieurs (Millan, 2002).

Il est important de mentionner qu'à chaque contact synaptique précédemment décrit, il y a une intégration de l'information et elle est soumise à des influences inhibitrices ou excitatrices. Ces influences s'expliquent par la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique (substance P, glutamate, sérotonine, noradrénaline, etc...) (Basbaum & Fields, 1984; Millan, 2002). Certains de ces neurotransmetteurs seront abordés en détails par la suite. Notons par ailleurs que plusieurs médicaments analgésiques ciblent ces régions d'intégration (Beaulieu, 2000).

1.1.2.2 De la nociception à la douleur

L'information nociceptive suit une succession de quatre étapes menant à la perception de la douleur. Ces étapes sont : la transduction, la transmission, la modulation et enfin la perception (Calvino & Grilo, 2006). La transduction représente la transformation de la stimulation nociceptive (mécanique, thermique ou chimique) en énergie chimio électrique dans les terminaisons nerveuses. La transmission correspond au trajet parcouru par l'influx nerveux de la périphérie jusqu'au cortex cérébral. La modulation représente l'étape la plus importante pour ce travail, elle sera abordée plus en détails par la suite. La perception, c'est quand l'information nerveuse arrive au cortex cérébral et que l'individu réagira à cette douleur à sa façon (Beaulieu, 2000).

Il est présentement connu que le message nerveux, de la périphérie, en traversant la MÉ et en direction des centres supérieurs, subit plusieurs modulations (à différents endroits du SNC) (Marchand, 2008a; Millan, 2002).

La modulation de la douleur : il est, par ailleurs, admis que la perception douloureuse est influencée par des mécanismes endogènes excitateurs ainsi que des mécanismes inhibiteurs (Brasseur et al., 1997; Calvino & Grilo, 2006).

Les mécanismes endogènes inhibiteurs de la douleur sont ceux que nous allons étudier plus en détails.

1.1.3 Mécanismes endogènes inhibiteurs descendants

L'inhibition du message nociceptif a lieu à tous les niveaux du SNC (Millan, 2002). Ces niveaux peuvent être divisés en trois niveaux d'inhibition soit les mécanismes spinaux, les mécanismes inhibiteurs du tronc cérébral et les mécanismes des centres supérieurs (Marchand, 2008b). La figure ci-dessous illustre les différents niveaux d'inhibition de la douleur dans le système nerveux.

1.1.3.1 Les mécanismes spinaux

Dès son entrée dans la MÉ, le message nociceptif commence à être modulé. Cette modulation a été d'abord abordée et détaillée par Melzack et Wall avec la théorie de portillon (R. Melzack & Wall, 1965). Cette théorie stipule que les afférences en provenance des fibres périphériques sont modulées au niveau des cornes postérieures de la MÉ spécifiquement dans la substance gélatineuse par l'intermédiaire d'interneurones inhibiteurs.

La stimulation des fibres de gros calibre, A β , responsables de la transmission des afférences non douloureuses est à l'origine de l'activation de l'interneurone inhibiteur qui bloquera par la suite l'activité des fibres des faibles calibres, A δ et C, responsables des afférences douloureuses. La résultante est, alors, une hypoalgésie localisée au niveau de la MÉ.

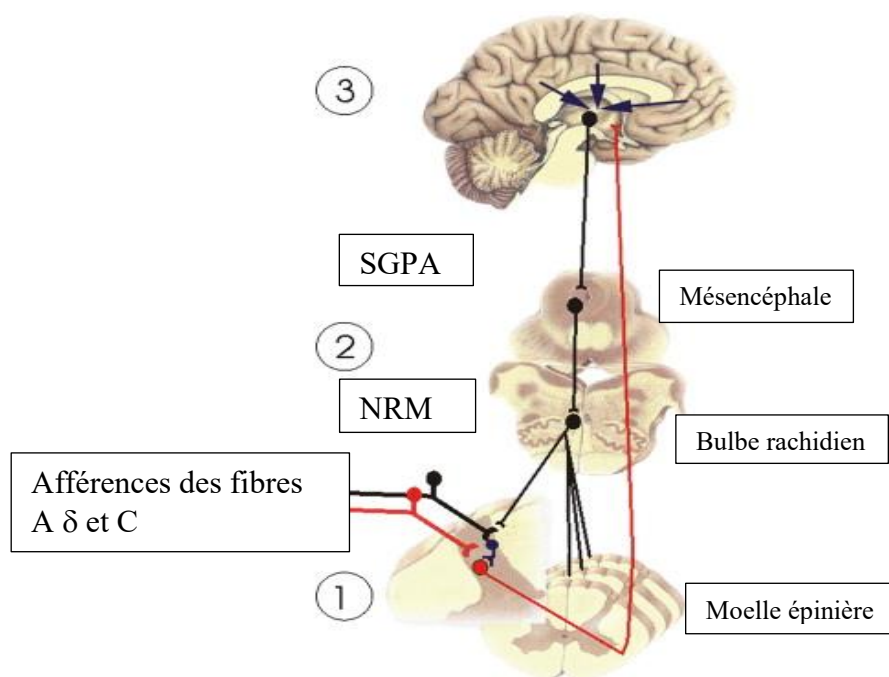


Figure 2 : Les niveaux d'inhibition de la douleur

Cette figure est tirée et adaptée de « The physiology of pain mechanisms: From the periphery to the brain » (Marchand, 2008b) et reproduite avec la permission de Elsevier Inc.

Elle représente les trois niveaux d'inhibition endogène de la douleur. (1) Spinal : Moelle épinière (2) Tronc cérébral : bulbe rachidien (3) Centres supérieurs : cortex cérébral ainsi que l'implication de la SGPA et NRM dans l'inhibition descendante de la douleur.

SGPA : substance grise périaqueducale ; NRM : noyau raphé magnus

1.1.3.2 Les mécanismes du tronc cérébral : le CPM

Le CPM découle du principe « douleur contre douleur » qui aussi connu sous le nom de « contre irritation » ou encore « contre stimulation » (Yarnitsky et al., 2010).

C'est un des mécanismes descendants les plus connus et les plus étudiés. Comme précédemment mentionné, il prenait le nom « contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs ».

Cette appellation a duré longtemps jusqu'à devenir exclusive à la recherche chez l'animal.

Chez l'humain, cette appellation est devenue « *Conditioned pain modulation – CPM* » (Yarnitsky et al., 2010).

Dans un premier temps, à la suite d'une étude réalisée chez les rats, Reynolds a remarqué que la stimulation d'une structure du tronc cérébral, la SGPA permet une analgésie suffisamment importante pour la réalisation d'une intervention chirurgicale sans recours aux analgésiques ni agents anesthésiques (Reynolds, 1969). Cette découverte représente alors, une bonne raison de croire qu'il existe un mécanisme endogène responsable de l'atténuation de la douleur. Par la suite, il a été démontré chez l'humain, que la stimulation électrique de la SGPA provoque une analgésie efficace (Millan, 2002).

Ce mécanisme est un concept proposé, tout d'abord, par Le Bars et ses collaborateurs vers la fin des années 1970 (Le Bars et al., 1979). Depuis l'antiquité, plusieurs approches de stimulations douloureuses pour soulager une douleur initiale ont été utilisées, dont appliquer des pointes de métal brûlantes sur la peau (Corbin, 1994). Cela illustre que l'application d'une douleur à un endroit du corps peut atténuer une autre douleur localisée dans un endroit différent. Cette stimulation douloureuse doit être assez intense, appliquée sur une surface assez importante et d'une durée assez longue pour faire taire la douleur déjà existante (préalable) en produisant une hypoalgésie des afférences nociceptives.

Cette hypoalgésie est due aux modulations que subit l'influx nerveux suivant son trajet vers les centres supérieurs. En effet, il établit des contacts synaptiques au niveau du tronc cérébral (Calvino & Grilo, 2006); plus précisément, au niveau de la SGPA et le NRM qui ont été démontrées comme des régions à l'origine des voies descendantes. On a découvert que la SGPA projette directement dans le NRM qui, à son tour, envoie des afférences inhibitrices dans la MÉ (Millan, 2002). Ces afférences inhibitrices envoyées au niveau spinal se font, notamment, par l'entremise de neurones sérotoninergiques et noradrénergiques (Millan, 2002). Le NRM représente la principale structure des afférences sérotoninergiques descendantes provenant du tronc cérébral (Bowker, Westlund, Sullivan, Wilber, & Coulter, 1983; Carlsson, Falck, Fuxe, & Hillarp, 1964; Millan, 2002). Les afférences inhibitrices sont par la suite envoyées à différentes régions de l'organisme pour donner naissance à une analgésie diffuse (Millan, 2002).

Lors des contacts synaptiques, le message nerveux se transmet grâce aux neurotransmetteurs libérés dans les fentes synaptiques (Yam et al., 2018). De la même manière, plusieurs neurotransmetteurs participent à la modulation exercée par le système inhibiteur descendant

dont les opioïdes endogènes (endorphines) et des transmetteurs biogéniques aminés comme par exemple la NAD et la 5-HT (Millan, 2002).

D'ailleurs, une faible concentration de 5-HT et de NAD dans le LCR chez certaines personnes souffrant de douleurs chroniques soulève la possibilité d'un déficit de ces mécanismes inhibiteurs (Alnigenis & Barland, 2000; Bardin, 2011; Ossipov, Morimura, & Porreca, 2014).

1.1.3.3 *Déficits de ces mécanismes dans certaines pathologies chroniques*

La perception douloureuse est le résultat final d'une « bataille » interne entre les mécanismes excitateurs et inhibiteurs. La persistance d'une douleur peut alors impliquer plusieurs mécanismes. En effet, cette situation peut s'expliquer par une amplification de l'activité excitatrice, une défaillance du système inhibiteur ou les deux simultanément (Latremoliere & Woolf, 2009; Staud, 2012). Il est actuellement bien documenté que l'évaluation expérimentale du CPM montre une altération de la réponse inhibitrice chez différentes populations souffrant de certaines douleurs chroniques (Julien, Goffaux, Arsenault, & Marchand, 2005; Kosek & Hansson, 1997; S. Lautenbacher & Rollman, 1997; Maixner, Fillingim, Booker, & Sigurdsson, 1995; Pielsticker, Haag, Zaudig, & Lautenbacher, 2005; Sandrini et al., 2006). D'ailleurs, un CPM défaillant ou moins efficace, est considéré comme un bon indicateur de développement de douleurs chroniques (Kwon, Altin, Duenas, & Alev, 2014b; Ossipov et al., 2014; Staud, 2012). À l'appui, nous pouvons citer comme exemple de populations ayant à la fois des douleurs chroniques et un CPM inefficace la fibromyalgie (de Souza et al., 2009), le syndrome de côlon irritable (Heymen et al., 2010) ou encore les douleurs dentaires (Lewis, Rice, et al., 2012).

Il est, toutefois, très important de mentionner que pour certaines pathologies chroniques comme l'arthrite rhumatoïde, on n'a pas enregistré d'anomalie de CPM comparé aux personnes en bonne santé (Leffler, Kosek, Lerndal, Nordmark, & Hansson, 2002).

Comme nous pouvons constater, certaines pathologies chroniques s'associent à une anomalie du CPM tant dis ce que d'autres présentent un CPM normal. Cette différence peut s'expliquer par le fait que chaque pathologie possède ces propres caractéristiques ayant des implications et des effets différents au niveau du SNC. Par exemple, chez les personnes atteintes de fibromyalgie, il se trouve que le système endogène inhibiteur de la douleur est

dysfonctionnel (Kosek & Hansson, 1997; S. Lautenbacher & Rollman, 1997). La fibromyalgie est un syndrome caractérisé par des douleurs diffuses accompagnées d'une réponse exagérée à une stimulation normalement douloureuse ou par une douleur produite par une stimulation habituellement non douloureuse (Staud, Vierck, Cannon, Mauderli, & Price, 2001; Sumpton & Moulin, 2014; D. A. Williams & Clauw, 2009). Elle est aussi caractérisée par des anomalies des concentrations de plusieurs neurotransmetteurs comme la sérotonine et la noradrénaline (Legangneux et al., 2001; I. J. Russell et al., 1992; I. Jon Russell, Vaeroy, Javors, & Nyberg, 1992). Les antidépresseurs, qui jouent un rôle crucial dans la régulation des concentrations des neurotransmetteurs, s'avèrent efficaces pour soulager les douleurs de la fibromyalgie (voir 1.1.3.4).

1.1.3.4 Traitements pharmacologiques et efficacité du CPM : exemple des antidépresseurs

Certaines catégories d'antidépresseurs sont jugés très efficace pour soulager certaines douleurs, notamment certaines douleurs chroniques (McCleane, 2008; Watson, Gilron, Sawynok, & Lynch, 2011). Parmi ces catégories, on peut citer les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (McCleane, 2008). Ces derniers assurent leurs effet thérapeutique grâce à une modification de la neurotransmission sérotoninergique et noradrénergiques au niveau central (Owens, 1996). Plus précisément, les IRSN sont à l'origine d'une augmentation de la concentration de la sérotonine et de la noradrénaline au niveau des fentes synaptiques en inhibant la recapture de ces derniers (Owens, 1996). Par conséquent, la concentration de ces monoamines reste élevée au niveau des fentes synaptiques. Rappelons que les voies sérotoninergiques et noradrénergiques sont des voies clés dans l'inhibition endogène de la douleur (Millan, 2002). D'où, une bonne raison de croire que l'effet analgésique est rattaché à l'augmentation de l'inhibition endogène de la douleur soit le CPM.

Dans une étude récente, l'évaluation du CPM à la suite d'un traitement à la duloxétine (un IRSN) chez des patients souffrant de neuropathie diabétique a montré que la duloxétine améliore de façon importante la réponse inhibitrice uniquement chez les patients ayant un CPM inefficace avant de débiter le traitement (Yarnitsky et al., 2012). Dans une autre étude de notre laboratoire réalisée dans le cadre d'une maîtrise dont l'objectif était de vérifier si un

traitement de quatre semaines à la duloxétine pouvait améliorer la réponse inhibitrice de la douleur chez des patients atteints de fibromyalgie, on a trouvé que chez les patients ayant un CPM déficitaire au départ, la duloxétine était à l'origine d'une amélioration de la réponse inhibitrice et d'une réactivation du CPM (Girard-Tremblay, Goffaux, & Marchand, 2015). Ces études ont été réalisées respectivement chez des patients ayant une neuropathie diabétique douloureuse et chez des personnes souffrant de fibromyalgie et ont montré que ces médicaments augmentent l'efficacité du CPM chez les patients ayant un CPM inefficace au départ.

1.1.4 Les mécanismes des centres supérieurs

Les centres supérieurs représentent la dernière destination de l'influx nociceptif. Même à ce dernier niveau, le message nociceptif peut être soumis à plusieurs modulations, il s'agit d'un contrôle cognitif. Les approches cognitives sont, de plus en plus, utilisées dans le milieu clinique pour soulager la douleur. Parmi ces approches nous pouvons citer la relaxation et la méditation. Dans une revue de Keefe et ses collaborateurs, il a été rapporté que l'état émotionnel influence remarquablement la perception douloureuse et est même responsable de sa modification (F J Keefe et al., 2001). Les approches précédemment citées, aident à réduire les états émotionnels négatifs comme l'anxiété et le stress qui à leurs tours sont responsables de l'augmentation de la perception douloureuse. La relaxation et la méditation sont des techniques simples mais pouvant manipuler l'information nociceptive.

Un autre exemple de ces techniques, nous pouvons nommer l'hypnose qui se trouve efficace dans la modulation de la douleur par le contrôle volontaire allant jusqu'à jouer sur les composantes de la douleur (Rainville, Carrier, Hofbauer, Bushnell, & Duncan, 1999). En effet, les suggestions hypnotiques positives ou négatives affectent l'aspect désagréable de la douleur en respectivement l'augmentant ou le diminuant. Grâce aux techniques d'imagerie, il s'est avéré que l'activité cérébrale se modifiait en conséquence.

Le placebo, à son tour, est aussi efficace pour réduire l'intensité de la douleur perçue. L'effet analgésique du placebo est relié aux mécanismes endorphinergiques que l'on pouvait inhiber à l'aide d'un antagoniste opioïdérique, la naloxone (Levine, Gordon, & Fields, 1978). Il semble que l'activation des mécanismes opioïdériques est reliée à la croyance en l'efficacité d'un traitement (Goffaux, Redmond, Rainville, & Marchand, 2007).

Dans cette section, nous avons cité brièvement quelques approches et techniques qui peuvent moduler le message nociceptif au niveau des centres supérieurs. Mais comme précédemment mentionnée, dans le cadre de cette étude, la modulation de la douleur au niveau du tronc cérébral est celle qui nous intéresse le plus.

1.2 Acétaminophène

1.2.1 Généralités

L'acétaminophène est un médicament de première intention pour le traitement des douleurs d'intensité faible à modérée (Beaulieu, 2000). Il est disponible en vente libre et est utilisé à travers le monde. Il porte différents noms à l'extérieur du Canada comme « paracétamol » et « APAP » (Canada & Canada, 2012).

C'est un médicament efficace qui est associé à très peu d'effets secondaires (Beaulieu, 2000; *Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018). Afin d'éviter les risques associés à l'usage de ce dernier, il faut respecter ses directives d'utilisation. Prenant l'exemple, du respect des doses journalières : une dose maximale de 4000 mg par jour d'acétaminophène en provenance des différentes sources est la dose recommandée pour atteindre son efficacité thérapeutique de façon sécuritaire. Il est aussi important de bien identifier les personnes qui sont plus sensibles à ce médicament. L'utilisation de ce dernier doit se faire avec précautions chez les personnes atteintes de différentes affections hépatiques ainsi que chez les alcooliques chroniques (trois boissons alcoolisées et plus par jour (Canada & Canada, 2012). En effet, bien qu'ils soient minimes, les risques associés à la consommation d'acétaminophène peuvent être à l'origine de lésions hépatiques graves, voire mortelles. Ces dernières sont généralement reliées à des surdosages non intentionnels (*Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018). De fait, ce médicament est métabolisé par le foie et son accumulation peut être à l'origine de lésions très graves, entraînant un dysfonctionnement partiel ou total du foie (Beaulieu, 2000). Cette accumulation est généralement la résultante d'une ingestion de doses élevées d'acétaminophène en une seule fois ou encore sa consommation sur une période étalée dans le temps malgré le respect des doses thérapeutiques (Beaulieu, 2000; *Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018). Les personnes qui souffrent de maladies hépatiques sont plus sensibles que les autres à l'acétaminophène, et les alcooliques chroniques ainsi que les personnes dénutries sont plus

de risques d'accidents hépatiques suivant la consommation de ce médicament. Au Canada, l'acétaminophène représente la première cause de lésions hépatiques causées par surdosages (*Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018).

1.2.2 Pharmacologie de l'acétaminophène : pharmacocinétique et pharmacodynamie

La pharmacocinétique d'un médicament désigne le devenir de la substance active contenue dans ce médicament dans l'organisme (Houin, 1998). Elle comprend quatre grandes étapes, soit l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion; étapes que nous allons décrire ici pour mieux comprendre ce qu'il advient de l'acétaminophène, depuis son ingestion jusqu'à son élimination.

Précisons d'abord que ce médicament peut être administré par l'entremise de différentes voies (orale, rectale ou intraveineuse), d'où ses différentes présentations (comprimés, gélules, liquide, suppositoires, etc.) (*Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018). La voie d'administration qui nous intéresse dans ce projet est la voie orale des comprimés à libération immédiate.

Pour la voie orale, l'absorption de l'acétaminophène est rapide et complète. La concentration plasmatique maximale est atteinte à l'intérieur de 30 à 60 minutes. Pour 1 g d'acétaminophène, la concentration plasmatique maximale est atteinte dans environ les 45 minutes suivant la prise de ce dernier (*Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018).

Certains événements peuvent modifier l'absorption de ce médicament. L'ingestion de nourriture concomitante à la prise de l'acétaminophène retarde l'absorption de ce dernier (*Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018); à l'inverse la consommation de la caféine l'accélère (Aminoshariae & Khan, 2015). D'où la raison pour laquelle il est préférable d'éviter de manger et de consommer des produits contenant de la caféine (café, chocolat, thé, certaines boissons gazeuses...) avant la prise de la médication.

La distribution de ce médicament est rapide dans les différents tissus de l'organisme. Notons d'ailleurs que l'acétaminophène franchi la barrière hémato-encéphalique ainsi que la barrière placentaire (Aminoshariae & Khan, 2015). La demi-vie plasmatique est estimée à 2 à 3 heures chez l'adulte (*Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018).

Le métabolisme est essentiellement hépatique, c'est-à-dire que les différentes transformations chimiques et biologiques se font au niveau du foie (Aminoshariae & Khan, 2015). Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Ces dernières sont responsables de l'élimination de 85 à 90% de la dose thérapeutique ingérée (Aminoshariae & Khan, 2015). La troisième voie est celle du cytochrome P450, par l'entremise des izoenzymes CYP2E1, CYP2E1 et CYP3A4, responsables de la production d'un métabolite, le N-acétyl-P-benzoquinone imine - NAPQI, très réactif et toxique. Ce métabolite ne représente pas une menace à l'organisme si les doses d'acétaminophène sont respectées mais il peut être à l'origine des lésions hépatiques importantes s'il s'accumule (Aminoshariae & Khan, 2015). Le tabagisme permet une production plus importante des izoenzymes citées ci-haut. Cette habitude peut être à l'origine d'une augmentation du métabolisme de l'acétaminophène. C'est-à-dire, l'interaction entre le tabac et l'acétaminophène augmente sa toxicité et par conséquent, elle entraîne une modification de l'efficacité de ce médicament (*Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018).

L'excrétion, c'est-à-dire, l'élimination de ce médicament se fait par voie rénale. Il est a noté que 90% de ce médicament est éliminé dans les urines dans les 24 heures suivant son ingestion sous forme de glycuconjuguée (60 à 80%), sulfoconjuguée (20 à 30%) et moins de 5% sous forme d'acétaminophène.

1.2.3 Mécanisme d'action

L'acétaminophène possède deux grandes propriétés thérapeutiques soit l'effet antipyrétique et l'effet analgésique (Aminoshariae & Khan, 2015; *Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018). L'effet antipyrétique semble être relire directement aux centres supérieurs de thermorégulation, situé au niveau de l'hypothalamus (Beaulieu, 2000). La réduction de la fièvre résulte de l'inhibition de l'action des pyrogènes endogènes et de la synthèse des prostaglandines. Cet effet est dû à la sudation et la vasodilatation qui font dissiper la chaleur (*Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018).

Pour ce projet de maîtrise, le mécanisme d'action de l'effet analgésique est le plus important à étudier. En effet, bien que l'acétaminophène existe sur le marché depuis des dizaines d'années et malgré la fréquence élevée des prescriptions de ce dernier, son mécanisme

d'action analgésique reste étonnamment mal compris. Il agit au niveau périphérique mais principalement au niveau central. Cette théorie découle de la découverte de Flower and Vane qui, à notre connaissance, étaient les premiers à démontrer un effet de l'acétaminophène au niveau du SNC (Flower & Vane, 1972). Des études subséquentes, étudiant l'effet antipyrétique et analgésique, sont venues appuyées cette hypothèse. Dans une étude de Ayoub et ses collaborateurs, ils ont démontré qu'une chute de la température est associée à une diminution de la concentration des prostaglandines au niveau cérébral chez les souris (Ayoub et al., 2004). Dans une autre étude chez les rats, les chercheurs se sont intéressés à la distribution de l'acétaminophène radioactif injecté par voie veineuse dans différentes structures cérébrales comme le cortex antérieur, le cortex postérieur, l'hypothalamus, la corne dorsale pour montrer l'existence de l'acétaminophène dans les différentes régions du SNC (Courade et al., 2001). Afin de confirmer cet effet central, plusieurs études ont été réalisées et les méthodes utilisées pour répondre à cet objectif étaient différentes. Par exemple, l'injection directe de faibles doses d'acétaminophène en intrathécale (directement dans le LCR) ou encore en intracérébroventriculaire étaient à l'origine d'un effet antinociceptif (Alloui, Pelissier, Dubray, Lavarenne, & Eschalié, 1996a; Malmberg & Yaksh, 1992). Une injection intrathécale de certains neurotransmetteurs telle que la substance P et le glutamate (augmentent la nociception), était atténuée par l'injection simultanée d'acétaminophène par voie systémique ainsi que par voie intrathécale (Choi, Lee, & Suh, 2001; Crawley et al., 2008). Ces découvertes permettent de conclure que l'acétaminophène agit au niveau central.

La majorité des études sur le mécanisme d'action de l'acétaminophène aborde principalement l'implication de deux voies. Ces dernières sont l'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau du SNC et l'interaction avec les voies descendantes sérotoninergiques. Des études plus récentes suggèrent l'implication de plusieurs autres voies, mais l'évidence reste à être déterminée.

1.2.3.1 Inhibition de la synthèse des prostaglandines

L'acétaminophène inhibe l'activité des cyclooxygénases (COX) au niveau périphérique (*Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018). Les COX sont responsables de la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique (Candido, Perozo, &

Knezevic, 2017). Cette réaction se produit suite à une réaction inflammatoire. Bien que l'acétaminophène diminue la synthèse des prostaglandines en contexte non inflammatoire, son action sur les prostaglandines reste minime dans des conditions inflammatoires (Candido et al., 2017; *Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018). En effet, il a été démontré que l'acétaminophène n'a que peu d'effet sur les prostaglandines en cas d'inflammation et quand les concentrations d'acide arachidonique et des peroxydes sont élevées (Candido et al., 2017). L'inhibition de l'activité des COX n'est donc efficace que si les concentrations de l'acide arachidonique et, particulièrement, des peroxydes ne sont pas élevées (Aminoshariae & Khan, 2015). Ainsi, bien qu'il fût rattaché à la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pendant longtemps, l'acétaminophène ne fait plus partie de cette catégorie pour plusieurs auteurs (Bonnetfont, Courade, Alloui, & Eschaliér, 2003).

L'acétaminophène agit sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, préférentiellement au niveau central plutôt qu'au niveau périphérique. Ce fait a été démontré en premier lieu par Flower et Vane (Flower & Vane, 1972). Cette découverte n'a cependant pas été que confirmée. Une étude récente rapporte que, au niveau du SNC, l'acétaminophène inhibe les prostaglandines grâce à une action inhibitrice sur l'enzyme prostaglandine H₂ synthase (PGHS) (Aronoff, Oates, & Boutaud, 2006). Cette enzyme, la PGHS, comporte deux sites actifs, les COXs qui sont la cible de la majorité des AINS et le site « peroxydase » où l'acétaminophène agirait. Il s'avère que l'acétaminophène n'a pas d'action directe sur les COXs, spécifiquement les COX-1 et les COX-2. Cependant, on suspecte l'existence d'une autre isoenzyme appelée COX-3 sur laquelle l'acétaminophène pourrait agir (Chandrasekharan et al., 2002). Toutefois, cette hypothèse reste à confirmer chez l'humain.

1.2.3.2 Interaction avec les voies descendantes sérotoninergiques

Dans un premier temps, et dans le but de confirmer l'action centrale de l'acétaminophène, Tjølsen et ses collaborateurs ont évalué l'effet antinociceptif de l'acétaminophène après une destruction chimique des voies descendantes sérotoninergiques par le 5,6 – dihydroxytryptamine. Cette expérience chez les rats a permis d'observer une diminution très importante de l'effet antinociceptif de l'acétaminophène après la destruction des voies descendantes sérotoninergiques (Tjølsen, Lund, & Hole, 1991). Ces résultats, ont alors,

soulevé l'implication des voies sérotoninergiques dans le mécanisme d'action de ce mystérieux médicament. Afin de vérifier cette hypothèse, plusieurs chercheurs s'y sont concentrés. D'abord, une injection intrathécale du tropisetron, un antagoniste de la 5-HT₃, chez les rats fait disparaître en partie l'effet antinociceptif de l'acétaminophène administré par voie orale, intra-veineuse et intrathécale (Alloui, Pelissier, Dubray, Lavarenne, & Eschalier, 1996b; Pelissier et al., 1996). Ces observations chez les rats confirment l'implication des voies sérotoninergiques dans l'effet antinociceptif de l'acétaminophène. Il est à noter qu'il n'existe pas d'interaction directe entre l'acétaminophène et différents récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, 5-HT₂, 5-HT₃) (Pelissier et al., 1996).

Après l'avoir démontré chez l'animal, l'équipe de Pickering s'est concentrée sur la vérification de cette hypothèse chez l'humain (Pickering et al., 2006). Dans un essai clinique randomisé, chez des hommes en bonne santé, les participants ont reçu une dose de 1g d'acétaminophène par voie orale associée au tropisetron (5 mg), au granisetron (3 mg) ou un placebo (saline) en intra-veineux. L'effet antinociceptif de l'acétaminophène était évalué à chaque session expérimentale pour se trouver présent dans le groupe acétaminophène-placebo mais pas dans les groupes acétaminophène et antagonistes de 5-HT₃ (granisetron et tropisetron) (Pickering et al., 2006).

1.2.3.3 Implication des voies cannabinoïdiques

Le système cannabinoïde endogène est également impliqué dans le mécanisme d'action de l'acétaminophène. Son implication indirecte se rattache fortement à l'activation des voies descendantes sérotoninergiques (Beaulieu, 2013; Mallet et al., 2010, 2008) qui, comme précédemment mentionné, jouent un rôle crucial dans le mécanisme d'action de ce médicament. L'analgésie induite par ce dernier peut se résumer en quatre étapes (Beaulieu, 2013; Mallet et al., 2008). D'abord, une fois l'acétaminophène est déacétylé en *p-aminophénol*, ce dernier se transforme au niveau du cerveau en AM404 (bloqueur d'un transporteur des cannabinoïdes endogène) grâce à la Fatty-Acid-Amide-hydrolase (FAAH). La FAAH est une enzyme responsable de la dégradation des cannabinoïdes endogènes (Beaulieu, 2013) connue aussi pour son renforcement de l'activité du système endocannabinoïde (Mallet et al., 2008). Ensuite, L'AM404, au niveau central, renforce l'activité des récepteurs cannabinoïdes CB₁ et celle des récepteurs TRPV₁. Ce renforcement

s'associe à un renforcement de l'activité descendante inhibitrice des récepteurs sérotoninergiques. Enfin, la sérotonine libérée agit au niveau de la MÉ en activant les différents récepteurs sérotoninergiques dans le but d'inhiber la transmission de l'information nociceptive vers les centres supérieurs (Beaulieu, 2000; Mallet et al., 2010, 2008).

1.2.3.4 Implication d'autres systèmes

Dans le but de mieux comprendre son mécanisme d'action, différents chercheurs ont exploré l'implication des systèmes opioïdiques (Raffa, Stone, & Tallarida, 2000), noradrénergiques (Raffa, Stone, & Tallarida, 2001). L'implication de ses systèmes demeure non confirmée vu que les résultats retrouvés étaient contradictoires. Certaines études infirmaient ces hypothèses (Pelissier et al., 1996; Tjølsen et al., 1991)

Nous pouvons remarquer grâce aux sections précédentes que plusieurs systèmes sont impliqués dans le mécanisme d'action de l'acétaminophène entre autres l'implications des voies descendantes sérotoninergiques. Il a été démontré que certaines classes médicamenteuses agissant au niveau de la sérotonine comme les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, des antidépresseurs, ont démontré une efficacité analgésique dans l'expérience de la douleur. Cette classe médicamenteuse ne peut, toutefois, pas être utilisée pour des finalités analgésiques vu les différents effets indésirables qui lui sont rattachés (Crawford et al., 2014). C'est pourquoi, nous avons vu l'intérêt d'approfondir les recherches sur un médicament, l'acétaminophène, qui agit au niveau de la sérotonine.

1.2.4 Effet potentialisateur sur les mécanismes inhibiteurs (CPM)

En se basant sur les faits présentés ci-haut ainsi qu'au fait de l'implication des voies sérotoninergiques dans l'efficacité du CPM, une équipe de recherche a trouvé que l'acétaminophène potentialise l'efficacité analgésique du CPM chez des hommes en bonne santé (Pickering et al., 2006). Dans cette étude, l'efficacité du CPM était évaluée grâce à la mesure des seuils de douleur avant et après un stimulus conditionnant, l'immersion du bras non dominant, d'abord, dans un bain d'eau maintenue à 20°C pendant une minute, ensuite dans un bain d'eau froide (2°C) pendant 2 minutes. L'élévation des seuils de douleur après le stimulus conditionnant signifie l'efficacité analgésique du CPM. Il est important de

mentionner que dans la douleur expérimentale, le stimulus conditionnant joue le rôle d'activateur du système endogène inhibiteur de la douleur (voir chapitre 2.9.3).

Dans cette étude, chaque participant avait participé à trois sessions expérimentales auxquelles il recevait soit de l'acétaminophène avec le tropisétro, de l'acétaminophène avec un placebo ou deux placebos. La comparaison des résultats de ces trois conditions expérimentales avait montré que le meilleur résultat de l'efficacité du CPM était obtenue du groupe qui avait reçu de l'acétaminophène avec un placebo, cette efficacité était moins importante dans le groupe qui avait reçu deux placebos mais a disparu chez le groupe ayant reçu de l'acétaminophène avec le tropisétro (antagoniste 5-HT₃). L'interprétation des résultats de cette étude permet deux conclusions importantes. Premièrement, l'implication des voies descendantes sérotoninergiques dans le mécanisme d'action de l'acétaminophène vu que le tropisétro avait complètement bloqué l'effet antinociceptif de ce médicament ainsi que celui du CPM. Deuxièmement, l'acétaminophène potentialise l'effet antinociceptif du CPM (comparaison des groupes acétaminophène-placebo et placebo-placebo).

Une autre équipe de recherche a réalisé une étude assez similaire à celle précédemment décrite dont l'efficacité du CPM était évaluée chez des femmes en bonne santé ainsi que d'autres souffrant de différents types de douleurs chroniques (syndrome de fatigue chronique, fibromyalgie et arthrite rhumatoïde). Dans chacun des groupes, les participantes recevaient de l'acétaminophène (1 g) et un placebo (dextrose), ensuite l'efficacité du CPM était évaluée grâce à la comparaison des seuils de douleurs et des seuils de tolérance. Contrairement à l'étude de Pickering et collaborateurs, ils n'ont pas obtenu un effet potentialisateur de l'acétaminophène sur les CPM (Meeus et al., 2013).

Bref, pour récapituler ce qui a été discuté ci-haut, l'acétaminophène est un médicament qui soulage les douleurs faibles à modérée. Il potentialise l'inhibition endogène de la douleur, en partie, grâce au recrutement des voies descendantes sérotoninergiques. Mais cet effet n'a été observé que chez une population constituée des hommes. En effet, en réalisant l'étude, Pickering et ses collaborateurs, ont inclus uniquement des participants de sexe masculin (Pickering et al., 2008) pour retrouver une amélioration de la réponse inhibitrice avec un CPM très efficace. À la suite de cette découverte, venait l'étude de Meeus et ses collaborateurs, pour montrer des résultats contradictoires à la précédente (Meeus et al.,

2013). Mais dans cette étude, seules les femmes ont été incluses. De ce fait, nous voulons explorer la possibilité que l'acétaminophène soit un médicament potentialise l'efficacité du CPM chez une population constituée d'hommes et de femmes.

1.3 Objectifs et hypothèse

1.3.1 Objectif principal

La présente étude a pour objectif principal de comparer l'efficacité du CPM dans trois conditions expérimentales soit sans médication (condition contrôle), après la prise de l'acétaminophène et après la prise d'un placebo chez une population constituée d'hommes et de femmes en bonne santé.

L'évaluation de l'efficacité du CPM se fait dans chacune des conditions.

1.3.2 Objectif secondaire

Considérant les différences de résultats entre l'étude de Pickering et collaborateurs et celle de Meeus et collaborateurs, il semble exister une différence de l'efficacité du CPM entre les hommes et les femmes. D'où l'objectif secondaire de cette étude, qui est de comparer l'efficacité du CPM entre les hommes et les femmes dans les trois conditions expérimentales : contrôle, acétaminophène et placebo.

1.3.3 Hypothèses

En se basant sur l'ensemble des écrits scientifiques qui proposent un effet sérotoninergique de l'acétaminophène ainsi qu'à l'implication des voies sérotoninergiques descendantes dans la magnitude du CPM, on prévoit observer une meilleure réponse inhibitrice (un CPM plus efficace) chez tous les participants durant la session acétaminophène, avec un effet plus fort chez les hommes.

CHAPTRE II : Méthodologie

2.1 Devis méthodologique

Afin de répondre à l'objectif de cette étude soit l'effet de l'acétaminophène sur l'efficacité du CPM, l'essai clinique randomisé (ECR) semble être le meilleur choix méthodologique. En recherche clinique, l'ECR est le plus souvent utilisé pour l'évaluation de l'efficacité des nouveaux médicaments et thérapies (Fortin & Gagnon, 2016). Cette méthode est robuste pour la détection des différences entre les groupes expérimentaux grâce à la comparaison des résultats entre le groupe ayant bénéficié du traitement et le groupe contrôle n'ayant rien reçu comme traitement. Toutefois, la réalisation d'un ECR requière un nombre élevé de participants et n'est pas toujours réalisable vu les inconvénients reliés à l'inclusion des participants et patients et à la randomisation (Fortin & Gagnon, 2016).

Lors de la réalisation de cette étude, chaque participant était invité à participer à trois sessions expérimentales. La première session, toujours, représentait la session contrôle et n'était pas incluse dans la randomisation. La randomisation était exclusive aux sessions avec le traitement (acétaminophène ou placebo). En effet, le choix du devis croisé dans cet ECR permet l'exposition de chaque participant à deux traitements différents selon un ordre aléatoire sans répétition (Fortin & Gagnon, 2016).

2.2 Population à l'étude

La population à l'étude est composée d'adultes en bonne santé, hommes et femmes, âgés entre 18 et 45 ans, qui habitent dans la région de l'Estrie et qui maîtrisent bien la langue française. L'échantillon est constitué de toute personne de la population à l'étude qui accepte de participer à l'étude et qui est apte à consentir.

Il est important de mentionner que nous avons choisi cette tranche d'âge dans le but de maximiser l'homogénéité de notre échantillon et ceci parce que des études précédentes ont rapporté que l'efficacité du CPM est réduite avec l'âge, c'est-à-dire, plus on vieillit moins efficace est le CPM (Naugle et al., 2017; Zhou, Després, Pebody, & Dufour, 2015). Ces

changements commencent à apparaître à partir de l'âge de 40 à 45 ans pour perdre son efficacité complètement chez les personnes âgées entre 60 et 75 ans (Larivière et al., 2007).

2.3 Stratégie d'échantillonnage

Deux méthodes d'échantillonnage ont été utilisées pour réaliser la présente étude. D'abord, l'échantillonnage non probabiliste de volontaires par choix raisonné. Cette méthode permet de sélectionner les volontaires en fonction des critères d'admissibilité prédéfinis.

Ensuite, la deuxième méthode d'échantillonnage utilisée était l'échantillonnage par réseau, connu aussi comme échantillonnage en boule de neige. Cette dernière permet, à la suite du recrutement initial des participants, de recruter des participants à l'étude grâce aux suggestions de participants potentiels par ceux qui ont été recrutés. Ce processus prendra fin dès l'atteinte la taille d'échantillon calculée.

2.4 Taille d'échantillon

La taille d'échantillon était déterminée grâce au logiciel G*Power selon l'objectif primaire de cette étude, soit la comparaison de l'efficacité du CPM dans différentes conditions expérimentales (contrôle, acétaminophène et placebo). L'efficacité du CPM était mesurée à l'aide d'une auto-évaluation de la douleur par les participants qui ont rapporté sur une échelle visuelle analogue l'intensité de leur douleur (voir section 2.9.1). En visant une puissance ($1-\beta$) de 80%, une taille d'effet (δ) de 0.33 et un seuil d'erreur (α) de 5% le nombre de personnes à recruter pour détecter une différence statistiquement significative a été fixé à 34 personnes.

2.5 Stratégie de recrutement

Le recrutement des participants se faisait à l'aide d'affiches publicitaires placées sur les babillards du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), du Centre de recherche du CHUS, et de la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke (échantillonnage non-probabiliste de convenance). Les participants recrutés nous ont également référés, selon les critères d'admissibilité, d'autres participants qui étaient intéressés à participer à la présente étude (échantillonnage boule-de-neige).

2.6 Critères d’admissibilité : critère d’inclusion et d’exclusion

2.6.1 Critères d’inclusion

Les participants devaient être âgés entre 18 et 45 ans et être en bonne santé générale.

2.6.2 Critères d’exclusion

Les personnes qui n’avaient jamais pris d’acétaminophène étaient exclues de l’étude, afin d’éviter toutes possibilités d’intolérance ou de réactions allergiques avec la médication. Étaient également exclus toute personne :

- Ayant des douleurs aiguës ou chroniques
- Ayant une allergie connue à l’acétaminophène.
- Ayant des maladies psychiatriques récentes particulièrement des dépressions récentes considérant le dérèglement de neurotransmetteurs impliqués dans la perception de la douleur qu’ils peuvent engendrer.
- Prenant des médicaments (à l’exception des anovulants)
- Les femmes enceintes

2.7 Conditions à respecter avant les sessions expérimentales

Dans le but de favoriser de meilleures réponses aux procédures expérimentales, les participants étaient invités à respecter certaines conditions avant de venir au laboratoire, à savoir :

- Ne pas prendre des analgésiques 24 heures avant les sessions expérimentales (acétaminophène, AINS...)
- Ne pas manger un repas copieux au moins deux heures avant d’arriver au laboratoire
- Ne pas consommer de la caféine au moins 4 heures avant les sessions expérimentales
- Ne pas consommer des produits nicotiniques au moins 4 heures avant les sessions expérimentales
- Ne pas consommer des boissons alcoolisées ou de drogues récréatives 24 heures avant les sessions expérimentales

Si l’une (ou plusieurs) de ces conditions n’a pas été respectée, le participant communiquait avec nous pour remettre le rendez-vous à une date ultérieure.

2.8 Variables à l'étude

2.8.1 Variables dépendantes

Dans le but de répondre à l'objectif primaire de cette étude, la variable dépendante est l'efficacité des réponses inhibitrices descendantes soit le CPM. Afin de rendre cette variable concrète, nous allons mesurer la réponse inhibitrice grâce à l'auto-évaluation de la douleur perçue par chaque participant sur une échelle visuelle analogue reliée à un ordinateur permettant l'évaluation continue. Ce protocole expérimental, fidèle et fiable, est détaillé ci-dessous (voir section 2.9.1).

2.8.2 Variables indépendantes

Les deux variables indépendantes sont les comprimés reçus par le participant (acétaminophène et placebo) et le sexe du participant.

Pour la première variable indépendante, lors de la deuxième et troisième session expérimentale, les participants étaient invités à prendre des comprimés identiques qui pouvaient être de l'acétaminophène ou un placebo. À la fin de l'étude, chaque participant aurait pris les deux dans un ordre randomisé déterminé à la fin de l'étude.

Pour la deuxième variable, le sexe des participants, serait considéré dans les analyses statistiques pour vérifier si le sexe interfère avec les résultats.

2.8.3 Variables attributs

Dans le but de contrôler pour les facteurs exogènes qui peuvent potentiellement affecter les résultats obtenus, l'anxiété, l'humeur dépressive et la dramatisation de la douleur sont les variables attributs de cette étude.

2.9 Instruments de mesures

Dans cette section, les différents instruments de mesure utilisés seront définis et détaillés. À l'aide de ces derniers, nous serons en mesure d'opérationnaliser les variables mentionnées ci-haut.

2.9.1 Échelle visuelle analogue relié à un ordinateur : CoVAS

L'intensité de la douleur ressentie par les participants était évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogue reliée à un ordinateur (Computerized Visual Analog Scale ou CoVAS). Cette dernière était reliée à un ordinateur permettant une évaluation continue de la douleur lors des stimulations thermiques (la thermode et le bain d'eau froide). L'évaluation de la douleur avec la CoVAS permet la comparaison de l'intensité de la douleur avant et après le SC. Cet instrument est composé d'une ligne graduée allant de 0 à 100 où le 0 correspond à « aucune douleur » et 100 correspond à « douleur maximale pouvant être tolérée ».

La CoVAS est munie d'un curseur que les participants étaient invités à déplacer en fonction de l'intensité de la douleur perçue. Ainsi, si la douleur augmentait, ces derniers devaient déplacer le curseur vers la droite jusqu'à arriver à la valeur correspondante. La CoVAS est instrument fréquemment utilisé en recherche clinique sur la douleur en raison de la simplicité de sa compréhension et de son utilisation. Il est important de mentionner que cet instrument est comparable à l'échelle visuelle analogue, un instrument doté de bonnes qualités métrologiques (Price, McGrath, Rafii, & Buckingham, 1983). L'échelle visuelle analogue permet aux participants de déplacer le curseur sur une échelle pour définir l'intensité de leur douleur. La CoVAS est toutefois reliée à un ordinateur qui permet un enregistrement en continue les variations de la perception douloureuse.



Figure 3 : Échelle visuelle analogue reliée à un ordinateur

La figure 3 est une image prise au laboratoire de recherche sur la douleur de Pr Serge Marchand au mois de Mai 2019. Elle représente l'appareil utilisé pour mesurer l'intensité de la douleur perçue durant les stimulations thermiques.

2.9.2 Thermode

La thermode est une plaque chauffante générant une douleur thermique. Elle repose sur un élément de type Peltier, avec une superficie de 9 cm² (TSA II NeuroSensory Analyzer System, Medoc, Ltd.). Les températures délivrées par cet instrument vont de 32°C à 51°C et sont contrôlées par un ordinateur et suivent une rampe croissante de 0,3°C/s. Elle permet aussi le maintien d'une température stable durant une période de temps. Cette plaque chauffante est reliée à un système de refroidissement très performant. La thermode peut ainsi retrouver sa température initiale dans les secondes qui suivent l'arrêt de la stimulation thermique.

Il est important de noter que ces températures sont sécuritaires et n'engendrent pas de brûlures même à la suite d'une exposition prolongée. Elle a été utilisée fréquemment dans plusieurs de nos études (Chalaye, Devoize, Lafrenaye, Dallel, & Marchand, 2013; Girard-Tremblay et al., 2015; Tousignant-Laflamme, Pagé, Goffaux, & Marchand, 2008).



Figure 4 : La thermode

La figure 4 représente la plaque chauffante placée sur l'avant-bras gauche du participant pendant le test de deux minutes à la chaleur.

2.9.3 Bain d'eau froide

Ce test est considéré comme le SC, c'est-à-dire, le stimulus qui permet d'activer les mécanismes inhibiteurs descendants (CPM). Chaque participant était invité à immerger son bras droit, jusqu'au coude, dans un bain d'eau circulante à 12°C. Le bain est relié à un refroidisseur muni d'une sonde qui détecte le changement des températures de l'eau, permettant ainsi de maintenir l'eau à une température stable. Des études antérieures ont montré que des températures allant de 7°C à 12°C sont suffisantes pour activer le CPM (Tousignant-Laflamme et al., 2008). Une période d'immersion de 30 secondes s'est avérée suffisante pour observer une diminution significative de la douleur suite au bain d'eau froide (Brissette & Marchand, 2013). Dans le cadre de cette étude, l'eau était maintenue à 12°C et la durée d'immersion était de 2 minutes. Les participants évaluaient leurs douleurs en continue à l'aide de la CoVAS.



Figure 5 : Le bain d'eau froide et le refroidisseur

La figure 5 représente le bain d'eau froide et le refroidisseur qui permet de maintenir la température de l'eau stable durant les sessions expérimentales. Le bain d'eau froide est utilisé pour le SC permettant d'activer le CPM.

2.9.4 Questionnaire sociodémographique

Ce questionnaire permettait de documenter les informations sociodémographiques (âge, origine, état civil, etc.) ainsi que de l'information sur l'histoire (historique) médicale (problèmes de santé, traitements médicaux en cours ou antérieurs, etc.). Un autre questionnaire était rattaché à ce dernier quand les participants étaient des femmes. Ce dernier permettait de consigner les informations en lien avec les menstruations des participantes (date des dernières règles, douleurs durant les menstruations, prise d'hormones, etc.). La prise en considération du cycle menstruel des femmes est nécessaire étant donné l'impact qu'a ce cycle et les hormones sexuelles sur l'efficacité du CPM (Tousignant-Laflamme & Marchand, 2009).

2.9.5 Questionnaires psychométriques

Dans le cadre de cette étude, des questionnaires ont été administrés aux participants afin de bien décrire les caractéristiques de notre échantillon particulièrement l'anxiété, la dépression et la dramatisation face à la douleur.

2.9.5.1 Inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété

Une expérience douloureuse est souvent perçue comme une menace à l'intégrité de l'organisme ce qui peut être associé à une situation d'anxiété. Dans une étude de Honigman et ses collaborateurs, une corrélation entre les traits anxieux et l'efficacité du CPM a été démontrée, c'est-à-dire, plus l'anxiété est importante moins le CPM est efficace (Honigman, Yarnitsky, Sprecher, & Weissman-Fogel, 2013). D'où, il est essentiel d'évaluer le niveau d'anxiété des participants durant toutes les sessions expérimentales.

L'inventaire d'anxiété situationnelle et de trait anxieux (IASTA) est composé de deux parties soit l'anxiété situationnelle et le trait anxieux.

En effet, l'anxiété situationnelle qui est une réponse émotionnelle spécifique représente le niveau d'anxiété de la personne au moment de l'évaluation. Cette partie du questionnaire rapporte les sensations de tension et d'inquiétude et est variable d'une situation à l'autre.

Les participants sont invités à remplir cette partie à chaque session.

Pour sa part, le trait d'anxiété fait référence, d'une manière générale, à la prédisposition d'une personne à devenir anxieuse. Cette caractéristique est relativement stable dans le temps (Gauthier & Bouchard, 1993).

L'IASTA, la version française du *State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*, est un questionnaire auto administré permettant d'évaluer le niveau d'anxiété d'une façon exhaustive (Gauthier & Bouchard, 1993; C. D. Spielberger, Gorsuch, & Lushene, 1970). Malgré qu'il existe beaucoup de questionnaires qui évaluent le niveau d'anxiété, ce questionnaire est le plus utilisé dans le monde et ceci grâce à ces excellentes qualités métrologiques et la bonne fidélité test-retest (Charles D. Spielberger, 1983).

Chaque partie de ce questionnaire est composée de 20 items qui décrivent des sentiments exprimant la présence ou l'absence d'anxiété.

La première partie, Y-1, évalue l'anxiété situationnelle quant à la partie Y-2 elle évalue le trait d'anxiété.

Afin de compléter ce questionnaire, les participants rapportent les sentiments qu'ils éprouvent sur une échelle de Likert de 4 points, c'est-à-dire, quatre choix de réponse soit : pas du tout, un peu, modérément et beaucoup.

Les scores de chacune des parties du questionnaire sont calculés séparément. Ils peuvent aller de 20 jusqu'à 80. Des scores en dessous de 35, entre 36 et 45, entre 46 et 55, entre 56 et 65 et en dessus de 65 reflètent respectivement un niveau d'anxiété très faible, un niveau d'anxiété faible, un niveau d'anxiété moyen, un niveau d'anxiété élevé et un niveau d'anxiété très élevé (Charles D. Spielberger, 1983).

2.9.5.2 Inventaire de dépression de Beck

L'inventaire de dépression de Beck est la version française du *Beck Depression Inventory (BDI)*, est un questionnaire qui évalue l'humeur et mesure la sévérité des symptômes dépressifs (Bourque & Beaudette, 1982). Grâce à ses bonnes qualités métrologiques et sa

bonne réponse aux changements dans les essais cliniques ce questionnaire est fortement recommandé dans la recherche clinique sur la douleur (Dworkin et al., 2005).

C'est un questionnaire auto-administré constitué de 21 énoncés. Chaque énoncé est composé de quatre affirmations qui représentent différentes intensités d'un symptôme de dépression. Sur une échelle de Likert à 4 points, ces affirmations vont de 0 points qui représente l'absence du symptôme jusqu'à 3 points qui représente un symptôme très sévère. Chaque participant est invité à lire et à cocher la réponse qu'il trouve la plus représentative de son état actuel.

Un score total permet de définir l'état dépressif de la personne. Ces scores vont de 0 à 63 et en sous-groupes sont divisés comme suit :

- 0 à 9 : dépression minime
- 10 à 18 : légère dépression
- 19 à 29 : dépression modérée
- 30 à 63 : dépression sévère

Il est à noter que dans la présente étude, ce questionnaire était administré aux participants pour s'assurer qu'ils ne présentent pas de dépression ou de symptômes dépressifs vu qu'on voulait inclure uniquement des personnes en bonne santé.

2.9.5.3 Échelle de dramatisation face à la douleur

Sullivan et ses collaborateurs ont décrit la dramatisation face à la douleur ou la pensée catastrophique comme étant « un ensemble de pensées négatives amenées à l'esprit durant l'expérience actuelle ou anticipée de la douleur » (M. J. Sullivan et al., 2001). Des études réalisées chez des individus en bonne santé ou encore souffrant de certaines pathologies douloureuses ont permis de montrer que les individus qui avaient tendance à « dramatiser » sa douleur avaient tendance à ressentir les douleurs de manière plus intense (Flor, Behle, & Birbaumer, 1993; Francis J. Keefe, Brown, Wallston, & Caldwell, 1989; M. J. L. Sullivan, Bishop, & Pivik, 1995)

L'échelle de dramatisation face à la douleur permet de mesurer ce concept. Cette échelle est l'adaptation canadienne-française du Pain Catastrophizing Scale et est probablement la version la plus utilisée pour l'évaluation des pensées catastrophiques reliées à la douleur (French et al., 2005). Il s'agit d'un questionnaire autoadministré comportant 13 énoncés dont 3 sous-échelles couvrant 3 différentes perspectives de la pensée catastrophique, soit

l'amplification (3 items), la rumination (4 items) et l'impuissance (6 items). Chaque participant est invité à remplir ce questionnaire tout en pensant à des expériences antérieures de douleur qu'il a vécue. Les réponses sont ensuite rapportées sur une échelle de Likert de 5 choix de réponse : (0) pas du tout, (1) quelque peu, (2) de façon modérée, (3) beaucoup et (4) tout le temps. Les scores de ce questionnaire s'étalent de 0 à 52 et considéré comme niveau de pensée catastrophique cliniquement pertinent tout score de 30 et plus. Cet instrument est fidèle et valide (French et al., 2005).

2.9.6 Procédure expérimentale

2.9.6.1 Familiarisation avec la thermode

Lors de la première session, on expliquait la procédure expérimentale aux participants et on les rassurait.

Afin d'éviter l'effet de surprise et d'établir une confiance, on commençait par un prétest. Ce dernier permettait à chaque participant de comprendre le fonctionnement de la thermode. Il commençait par la tenir contre la paume de sa main avant qu'elle soit placée sur son avant-bras.

Dès qu'il était prêt à commencer le test, la thermode commençait à chauffer graduellement. On demandait au participant de signaler la première sensation de douleur ressentie en disant « Douleur » et de demander d'arrêter la stimulation thermique dès qu'elle devient insupportable en disant « STOP ».

La thermode reprenait sa température initiale au bout de quelques secondes (2 à 3 secondes). Ce test a été refait deux fois de suite afin permettre aux participants une certitude que la chaleur délivrée par la thermode ne causera pas de brûlures, qu'elle est sécuritaire et qu'au moment où la douleur devient insupportable la thermode redevient froide très rapidement.

2.9.6.2 Mesures des seuils de douleur et de tolérance

Seuil de douleur : La plus faible expérience de douleur qu'un sujet peut connaître. Il est mesuré comme étant la plus faible intensité de stimulation qui produit une douleur (Marchand, 2009a).

Seuil de tolérance : La plus importante douleur qu'un sujet est prêt à tolérer. Il est mesuré comme étant l'intensité de stimulation qui produit une douleur insupportable (Marchand, 2009a).

La thermode était placée sur l'avant-bras gauche des participants. La douleur tonique se rapproche d'une douleur clinique aiguë. Lors de ce test, le participant était invité à évaluer sa douleur sur la CoVAS décrite ci-haut.

Au premier signal de douleur ressentie par la chaleur de la thermode, le participant le mentionnait et ceci en disant « Douleur ». Au même moment, il commençait à bouger le curseur de la CoVAS en fonction de l'intensité de la douleur qu'il ressentait.

Cette température représente le seuil de douleur du participant.

La température continuait à augmenter graduellement jusqu'à devenir insupportable et le participant disait « STOP » et arrivait à l'extrémité maximale de l'échelle de la CoVAS. Ce qui représente son seuil de tolérance.

Ce test était refait au moins trois fois, mais quelquefois plus si le participant semble avoir de la difficulté à comprendre les concepts précédemment définis ou à évaluer sa douleur sur la CoVAS. Le but de cette répétition était d'avoir des températures reproductibles montrant que le participant avait bien compris les concepts précédemment définis d'où des résultats fiables.

Il est important de noter que lors des trois essais, on avait changé l'emplacement de la thermode et ceci dans le but d'éviter l'altération des sensations due à l'hyperalgésie locale. Grâce aux températures obtenues, on définit la température utilisée lors du test des deux minutes.

Test des deux minutes à la thermode : Après avoir déterminer les seuils de douleur et de tolérance, on décidait de la température fixe qu'on allait utiliser lors du stimulus test (ST). Cette température était calculée comme suit : la somme des températures correspondant aux seuils de douleur et de tolérance divisée par deux.

Dans certaines situations, cette température s'avérait très faible et n'arrivait pas à atteindre une sensation douloureuse moyenne de 50/100. On ajustait, alors, cette température en l'augmentant de 0,5°C jusqu'à l'atteinte d'une douleur d'intensité moyenne se rapprochant de 50/100.

Les participants n'étaient pas informés que la température de la thermode durant le stimulus test était stable pendant les 120 secondes.

Bien que la température fût fixe, la perception de la douleur variait à travers le temps. Par la suite et dans le but de ne pas biaiser les résultats, on avait indiqué que les températures pouvaient augmenter, diminuer ou rester stable durant cette période. Durant les changements de l'intensité de la douleur, les participants étaient invités à simplement bouger le curseur de la CoVAS selon la douleur qu'ils percevaient.

2.9.6.3 Évaluation de l'efficacité des mécanismes inhibiteurs descendants

L'évaluation de l'efficacité du CPM se fait grâce à l'étude de l'effet du SC sur la réponse douloureuse à un ST.

Comme mentionné ci-haut, dans le cadre de cette étude le SC était le bain d'eau froide et le ST était la plaque chauffante.

Afin d'évaluer l'efficacité du CPM, le ST était appliqué sur l'avant-bras gauche, deux fois, avant et après le SC.

En utilisant la même température précédemment déterminée comme température causant une douleur moyenne de 50/100, la douleur perçue était évaluée durant les deux minutes pour obtenir respectivement l'intensité des douleurs moyennes avant et après le SC.

Le SC permet l'activation du CPM, c'est-à-dire, le déclenchement des réponses endogènes d'inhibition de la douleur.

Ce test de douleur consiste en une immersion du bras droit, jusqu'au coude, dans de l'eau froide circulante maintenue à 12°C. Cette température provoque une douleur assez intense pour déclencher une réponse inhibitrice de la douleur (Tousignant-Laflamme et al., 2008). Les participants étaient invités à garder leurs bras dans l'eau pendant 2 minutes, les doigts ouverts et de minimiser toute activité musculaire pour éviter le réchauffement qu'elle pourrait provoquer.

Pour quantifier l'efficacité du CPM, il suffit de comparer l'intensité moyenne de la douleur lors des ST avant et après le bain d'eau froide.

Selon le calcul suivant, l'efficacité de la MCD était évaluée :

$$\text{Douleur moyenne après le bain} - \text{Douleur moyenne avant le bain}$$

Ainsi, le CPM est exprimée en termes de changement de l'intensité de la douleur. Des valeurs négatives démontraient une efficacité du CPM, c'est-à-dire, une analgésie procurée à la suite du déclenchement des voies descendantes inhibitrices. Quant aux valeurs positives qui témoignaient d'une hyperalgésie suggérant une inefficacité du CPM.

2.10 Déroulement de l'étude

La collecte des données a débuté en Novembre 2017 et a pris fin en avril 2018.

Le déroulement des sessions expérimentales s'est effectué dans les mêmes conditions pour la totalité des participants, ceci afin de s'assurer de la standardisation des procédures.

2.10.1 Premier contact avec les participants

Avant d'entreprendre les sessions expérimentales, les personnes ayant manifesté un intérêt à participer à cette étude ont été contactées.

Ce contact se faisait soit par un courriel, un appel téléphonique ou une rencontre, selon les préférences de chaque personne.

Une entrevue d'inclusion standardisée permettait d'inclure la personne et de fixer un rendez-vous pour la première session expérimentale ou encore de l'exclure.

L'étude se déroulait en trois sessions expérimentales à une semaine d'intervalle entre chacune d'entre elles.

2.10.2 Première session expérimentale

Chaque participant se présente au laboratoire le jour du rendez-vous, au local 2816 du CR-CHUS. On plaçait les participants confortablement sur le fauteuil et avant d'entreprendre les procédures expérimentales, on vérifiait que toutes les conditions pré expérimentales ont été respectées. Ensuite, le formulaire de consentement était lu et signé. On répondait à tous les questionnements de chacun des participant. Par la suite, chaque participant remplissait les différents questionnaires (sociodémographique, histoire médicale et anxiété situationnelle (IASTA-Y1)).

Avant d'entreprendre le test de douleur, on expliquait au participant que lors du test à la thermode, il devait déterminer son seuil de douleur et son seuil de tolérance.

Durant cette rencontre, le participant ne prenait pas de médication. On commençait alors par le prétest précédemment décrit, suivi du test de douleur.

On plaçait la plaque chauffante sur la face antérieure de l'avant-bras du participant, on lui plaçait la CoVAS sur ses jambes pour qu'il puisse évaluer sa douleur sur l'échelle de 0 à 100. Avec l'augmentation graduelle de la chaleur, le participant commençait à bouger le curseur de la CoVAS aux premiers signaux de douleur. Il mentionnait au même moment verbalement qu'il commence à ressentir de la douleur. Jusqu'à ce qu'elle devienne insupportable, quand la température correspondant au seuil de tolérance est atteinte, le participant demandait d'arrêter la stimulation thermique en disant « STOP » mais aussi en atteignant la borne maximale de la CoVAS.

On recommençait ce test trois fois dans le but de déterminer les seuils de douleur et de tolérance de chaque participant. Une fois la température provoquant une sensation douloureuse d'environ 50/100 retrouvée, on commençait le test des deux minutes à la thermode. Chaque participant évaluait sa douleur sur la CoVAS et les données ont été enregistrées sur l'ordinateur auquel cet appareil est branché.

Tout de suite après ces deux minutes, le participant plongeait son bras droit dans le bain d'eau froide pour deux minutes. Il évaluait durant ce temps sa douleur sur la CoVAS et à la fin ces données ont été enregistrées.

On enchainait, finalement, avec la thermode dans les mêmes conditions décrites ci-haut.

Cette rencontre durait en moyenne une heure pour chaque participant.

2.10.3 Deuxième et troisième session expérimentale

Le déroulement de la deuxième et la troisième session expérimentale était identique. La seule différence était la médication reçue par le participant. Selon un ordre randomisé, le participant pouvait commencer par prendre l'acétaminophène à la première session et finir par prendre un placebo ou inversement.

2.10.3.1 Distribution des pilules

La distribution des pilules se faisait par la pharmacie du CR-CHUS. Lors de la première session, chaque participant remplissait la feuille des rendez-vous qui était remise à

l'assistante de recherche de la pharmacie. Ce document contenait le nom, le numéro du participant et la date et l'heure des rendez-vous à venir.

Selon le numéro du participant et selon la table de randomisation (annexe 3), la pharmacienne préparait la médication, c'est-à-dire, acétaminophène ou placebo.

Le jour des rencontres, on récupérait les pots de pilules de la pharmacie après que deux assistant(e)s de recherche ont vérifié l'exactitude des contenus des pots.

2.10.3.2 Acétaminophène et placebo

Dans le but de garder le double aveuglement, les gélules ont été préparés par une compagnie pharmaceutique (Galénova) (annexe 2). À la réception, ces gélules avaient une forme, une couleur et un goût identique (image ci-dessous).



Figure 6 : Les gélules d'acétaminophène et de placebo

Cette figure est une image des gélules que nous avons administrées aux participants. L'acétaminophène et le placebo était encapsulés dans des gélules identiques.

La deuxième image représente les pots dans lesquels l'équipe de la pharmacie nous a remis la médication le jour de chaque rencontre avec les participants.

Tableau 1 : Caractéristiques des gélules : Similitudes et différences

	Acétaminophène	Placebo
Gélules	Gélatine	Gélatine
Couleur	Rouge	Rouge
Contenu des gélules	Lactose/ Fécule de maïs 500 mg acétaminophène	Lactose/ Fécul de maïs
Nombre de gélules	2	2

2.10.3.3 Déroulement des sessions expérimentales

Ces séances étaient dédiées à l'évaluation de l'efficacité du CPM après la prise de la médication.

Le participant arrivait au laboratoire et prenait sa place. On commençait par s'assurer que toutes les conditions pré expérimentales avaient été respectées.

De la même façon que la première session, on plaçait la thermode sur l'avant-bras gauche du participant pour déterminer ses seuils de douleur et de tolérance et la température moyenne provoquant une douleur de 50/100. On enchainait avec le test de deux minutes à la thermode.

Ensuite, le participant prenait les deux gélules et le compte à rebours commençait. Durant les 45 minutes d'attente, soit le délai d'action de l'acétaminophène, le participant remplissait les différents questionnaires. À la deuxième session, les questionnaires à remplir étaient les suivants; IASTA Y-1, IASTA Y-2, ID-BECK et PCS. Quant à la troisième session, seul l'IASTA Y-1 devait être rempli.

Les participants avaient droit à un livre ou un ordinateur durant ce temps d'attente.

Par la suite, à la fin des 45 minutes, on reprenait le test de la douleur; ST (2min), SC (2min) et ST (2min).

Ces séances duraient environ 90 minutes chacune.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif du déroulement de l'étude

	Session 1	Session 2	Session 3
Accueil du participant	X	X	X
Respect des conditions pré expérimentale	X	X	X
Formulaire de consentement	X		
Familiarisation procédures expérimentales	X		
Questionnaires	X	X	X
Médication		X	X
Test de douleur	X	X	X

2.11 Analyses statistiques

Pour décrire l'échantillon, des analyses descriptives (moyennes) ont été effectuées concernant les données sociodémographiques et les variables psychologiques. Comme mesure de dispersion, nous avons utilisé l'écart-type de la moyenne.

Avant de décider des tests statistiques permettant la réponse aux objectifs reliés à cette étude, on a examiné la distribution des données à l'aide de test de Shapiro-Wilk.

La comparaison de moyennes avant et après les traitements (acétaminophène et placebo) a été réalisée avec des ANOVA à mesures répétées pour des groupes appariés (données normalement distribuées). Des résultats significatifs des ANOVAs étaient suivis de tests *t* de Student permettant la détection du groupe à l'origine de la différence retrouvée.

Pour voir s'il existait une différence entre les hommes et les femmes, la comparaison des moyennes des trois sessions expérimentales avant et après le SC, se faisait avec des ANOVA

à mesures répétées. Ce test était le test statistique approprié comme il permettait de diviser l'échantillon en deux groupes différents selon un critères précédemment établi.

Le seuil de signification retenue pour les différents tests statistiques effectué était de 0.05.

Nous avons choisi de réaliser des tests bilatéraux comme l'hypothèse ne suggérait pas la direction que prendrait les résultats finaux.

2.12 Considérations éthiques

L'étude a été approuvée par le Comité d'éthique de la recherche (CÉR) du CIUSSS de l'Estrie-CHUS (projet numéro 2018-2553). Le formulaire de consentement, conforme à la Déclaration d'Helsinki et aux politiques des trois conseils, contenait l'information nécessaire pour renseigner les participants sur leur implication dans le projet, les risques et les avantages pouvant découler de leur participation. Avant d'entamer les procédures expérimentales, chaque participant devait lire et signer le formulaire d'information et de consentement préalablement approuvé par le CÉR.

Les participants étaient informés qu'ils pouvaient se retirer de l'étude en tout temps sans avoir à fournir d'explications et sans subir aucun préjudice. En lien avec les procédures expérimentales, ils étaient informés qu'ils pouvaient retirer leurs bras de la stimulation douloureuse (thermode et/ou bain d'eau froide) en tout temps si la douleur devenait insupportable.

Seul l'équipe de recherche avait accès aux dossiers des participants ainsi qu'aux données numériques. Ces dossiers seront conservés pour une période de 10 ans suivant le projet. Les dossiers des participants sont conservés sous clés dans notre laboratoire et les données numériques recueillies lors des sessions expérimentales sont conservées dans un ordinateur ayant un code d'accès. L'anonymat est préservé grâce à l'attribution de code alphanumérique à chacun des participants. Aucune publication scientifique ne fera référence directement à l'identité d'un participant.

CHAPITRE III : Résultats

Durant la période de collecte des données, 36 participants ont été recrutés mais seulement 34 ont complété l'étude. De fait, deux participants (une femme et un homme) n'ont pas complété les séances prévues en raison, respectivement, d'une incapacité d'évaluer l'intensité de sa douleur et d'un départ dans une autre ville. Pour les résultats de cette étude, seules les données recueillies auprès des 34 participants ayant complétés l'étude ont été analysés. Les variables ont été analysées en utilisant les tests statistiques appropriés, à l'aide du logiciel SPSS (version 23).

3.1 Description de l'échantillon

Dans le but de bien décrire notre échantillon, plusieurs caractéristiques ont été recueillies auprès des participants. Ces caractéristiques sont présentées dans le Tableau 3 et le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 3 : Caractéristiques de l'échantillon

Caractéristiques N = 34 participants	Fréquences		
Sexe	17 femmes (50%)		17 hommes (50%)
Prise de pilule contraceptive	Oui 10\17 (58,8%)	Non 7\17 (41,2%)	N/A
Origine	Canadienne 16\34 (47,1%)	Européenne 9\34 (26,5%)	Nord-africaine 9\34 (26,5%)

Comme on peut le constater à la lecture du Tableau 3 ci-dessus, notre échantillon était composé d'un nombre égal d'hommes que de femmes. Ils étaient de différentes origines mais tous étaient Caucasiens.

Tableau 4 : Caractéristiques de l'échantillon et score des questionnaires

Caractéristiques	Moyenne \pm écart type
N = 34 participants	
Âge (années)	25,7 \pm 2,9
IMC (kg)	22,8 \pm 3,3
IASTA Y-1 (points)	28,7 \pm 6,1
IASTA Y-2 (points)	34,2 \pm 36,4
BECK (points)	3,7 \pm 4
PCS (points)	11,9 \pm 11,8

La totalité de l'échantillon était constituée d'étudiants de l'Université de Sherbrooke, ce qui explique le jeune âge des participants. Certains étaient au baccalauréat et d'autres aux 2^e et 3^e cycle (maîtrise et doctorat).

Les scores au questionnaire IASTA indiquent que notre échantillon avait un niveau d'anxiété très faible au moment des rencontres (anxiété situationnelle, IASTA Y-1) et dans leur vie en général (trait anxieux, IASTA Y-2). En ce qui concerne l'état dépressif, les participants ont tous obtenu des scores très bas, suggérant l'absence de problème d'humeur. Pour cet échantillon, la dramatisation face à la douleur n'est pas élevée d'un point de vue clinique (voir section 2.9.5.3). Aucun des participants ne souffrait de maladie. Aucun traitement pharmacologique n'a été noté sauf celui de la contraception orale de 10 des 17 femmes ayant participé à l'étude.

3.2 Perception de la douleur

Au début de chaque session expérimentale, on a évalué les seuils de douleur et de tolérance dans le but de déterminer la température nécessaire pour induire une douleur moyenne de 50/100 sur la CoVAS.

Pour rappel, pour la deuxième et troisième session, les seuils de douleur et de tolérance étaient évalués avant la prise de la médication. Une fois la température induisant une douleur moyenne d'environ 50/100 déterminée, on enregistrait la douleur moyenne durant deux minutes à la thermode. Ensuite, 45 minutes après la prise de la médication, (avant

l'immersion du bras droit dans le bain d'eau froide), on refaisait le même test de la thermode, en utilisant la même température. La comparaison des moyennes de douleur permettait de déterminer s'il y avait un effet analgésique relié à la prise de la médication pour ensuite pouvoir différencier l'effet relié à l'acétaminophène et celui du CPM. Nous avons comparé la douleur moyenne avant la prise de la médication et la douleur moyenne avant l'immersion du bras droit dans le bain d'eau froide. Le délai de 45 minutes entre ces deux mesures correspond à l'atteinte de la concentration plasmatique maximale de l'acétaminophène (*Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018).

Tableau 5 : Les mesures de douleur durant les trois sessions expérimentales

Session expérimentale	Seuil de douleur	Seuil de tolérance	Température VAS 50	Douleur moyenne avant gélule	Douleur moyenne avant immersion	Valeur <i>p</i>
Contrôle	42,4 ± 2,1	47,5 ± 1,5	46 ± 1,5	N/A	54,4 ± 13,9	N/A
Acétaminophène	43,5 ± 2,2	47,6 ± 1,9	46,5 ± 1,5	53,7 ± 7,6	53,8 ± 16,1	<i>P</i> = 0,31
Placebo	43,5 ± 2	47,6 ± 1,7	46,6 ± 1,4	49,5 ± 8,7	51,4 ± 15,4	<i>P</i> = 0,11

Les données sont représentées sous formes de moyennes et d'écart-type.

N/A : non applicable

Test statistique : test t de Student pour échantillon apparié et la valeur *p* fait référence au résultat obtenu suite à ce test permettant la comparaison des douleurs moyennes induites par la thermode avant la prise des pilules et celle avant l'immersion du bras dans le bain d'eau froide.

Le Tableau 5 ci-dessus présente les différentes mesures de douleur prises durant chaque session expérimentale, soit les seuils de douleur, les seuils de tolérance, la température correspondant à la température induisant une douleur moyenne de 50/100, les douleurs

moyennes avant l'immersion dans le bain d'eau ainsi que les douleur moyennes avant la prise de la médication (condition acétaminophène et placebo).

La lecture de ce tableau permet de constater que les seuils de douleur et de tolérance étaient similaires pour les trois sessions. Les douleurs moyennes enregistrées avant la prise de médication et avant l'immersion du bras droit dans le bain d'eau froide étaient également comparables avec des valeurs p égales à 0,31 et 0,11 pour la session « acétaminophène » et la session « placebo » respectivement. Pour la session « Acétaminophène », on ne note aucune différence pour les scores de douleur avant (53,7 sur 100) *vs* après (53,8 sur 100) la prise du comprimé, indiquant que la médication n'a pas eu d'effet sur la douleur ressentie pendant le test de douleur avec la thermode. De même, pour le placebo, on ne note aucune différence entre la mesure prise avant (49,5 sur 100) et après (51,4 sur 100) la prise du placebo. Ces données permettent de conclure que l'efficacité du CPM, qui est représenté par la différence entre la douleur moyenne après le SC et avant le SC n'a pas été affecté par une analgésie induite par l'acétaminophène.

Dans le Tableau 6, ces mêmes mesures sont présentées en divisant les résultats obtenus entre les hommes et les femmes. La lecture de ce tableau permet de constater qu'il n'y avait aucune différence entre les hommes et les femmes, pour l'ensembles de ces mesures.

Tableau 6 : Comparaison des différentes mesures expérimentales durant les sessions expérimentales et entre les sexes

		Contrôle	Acétaminophène	Placebo
Seuil de douleur	Hommes (n = 17)	42,9 ± 1,9	43,8 ± 2	43,6 ± 1,9
	Femmes (n = 17)	42 ± 2,3	43,2 ± 2,5	43,5 ± 2,1
Seuil de tolérance	Hommes (n = 17)	47,5 ± 1,8	47,8 ± 1,7	47,7 ± 1,4
	Femmes (n = 17)	47,4 ± 1,1	47,5 ± 2,2	47,6 ± 1,9
Température VAS 50	Hommes (n = 17)	46,1 ± 1,7	46,5 ± 1,4	46,4 ± 5,5
	Femmes (n = 17)	45, 9 ± 1,4	46,6 ± 1,6	46,7 ± 1,3
Douleur moyenne avant comprimé	Hommes (n = 17)	N/A	51,5 ± 5,9	47,3 ± 7,6
	Femmes (n = 17)	N/A	57,2 ± 8,8	53,4 ± 9,4
Douleur moyenne avant immersion	Hommes (n = 17)	54,6 ± 9,7	46,5 ± 15,9	45,7 ± 12,4
	Femmes (n = 17)	54,3 ± 17,5	61,1 ± 8,8	57,2 ± 16,4

Les données sont représentées sous formes de moyennes et d'écart-types.

N/A : non applicable

3.3 Efficacité du CPM

3.3.1 Effet de l'ordre de présentation sur le CPM

Rappelons d'abord que le CPM est considérée efficace s'il y a une différence (diminution) de la douleur moyenne ressentie durant le test de deux minutes à la thermode après le SC (bain d'eau froide), comparativement à la douleur ressentie à la thermode avant le SC :

$$\text{Efficacité du CPM} = [\text{douleur après le SC}] - [\text{douleur avant le SC}]$$

Ainsi, une valeur négative reflète l'activation des mécanismes descendants inhibiteurs de la douleur (CPM efficace). Au contraire, une valeur positive témoigne d'une augmentation de douleur post bain d'eau (réponse hyperalgésique).

Dans le tableau ci-dessous, nous présentons les valeurs delta de la 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} session expérimentale. Ces valeurs sont présentées dans ce tableau selon l'ordre chronologique des rencontres avec chacun des participants.

Tableau 7 : Efficacité du CPM : Évaluation durant les trois sessions expérimentales

	Avant SC (Moyenne ± écart-type)	Après SC (Moyenne ± écart-type)	Score delta : efficacité du CPM (Moyenne ± écart- type)	Valeur p
Session 1	54,4 ± 13,9	37,3 ± 16,6	-17,1 ± 14,3	<i>P</i> < 0,005
Session 2	50,9 ± 14,8	42,1 ± 16,3	-8,8 ± 14,6	
Session 3	54,2 ± 16,8	39,8 ± 16,6	-14,4 ± 16,7	

Les résultats dans ce tableau sont représentés sous forme de moyennes et écart-types.

Test statistique : ANOVA à mesures répétées pour comparaison de moyennes. La valeur p représente le résultat obtenu suite à la comparaison des douleurs moyennes avant et après la stimulation conditionnante entre elles durant les sessions expérimentales.

L'efficacité du CPM correspond à la différence entre la douleur moyenne enregistrée avant et après l'immersion du bras droit dans l'eau froide.

Ce tableau montre que la douleur moyenne avant et après la SC a diminué durant la 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} session expérimentale de respectivement 17,1, 8,8 et 14,4 points. Comme précédemment mentionné, ces mesures tiennent compte de l'ordre chronologique des sessions et non pas de l'ordre de présentation des gélules. Nous pouvons alors constater, grâce à l'ANOVA à mesures répétée, que la diminution de la douleur avant et après la SC était suffisante pour atteindre le seuil de signification, c'est-à-dire, un CPM efficace grâce à

l'activation du système endogène inhibiteur de la douleur et ce pour toutes les conditions expérimentales (contrôle, acétaminophène et placebo).

3.3.2 Effet des conditions sur le CPM

Dans les figures ci-dessous, nous présentons l'évolution de la douleur des participants durant les deux minutes d'exposition à la thermode avant et après l'immersion du bras dans l'eau froide selon les trois conditions (contrôle, acétaminophène et placebo).

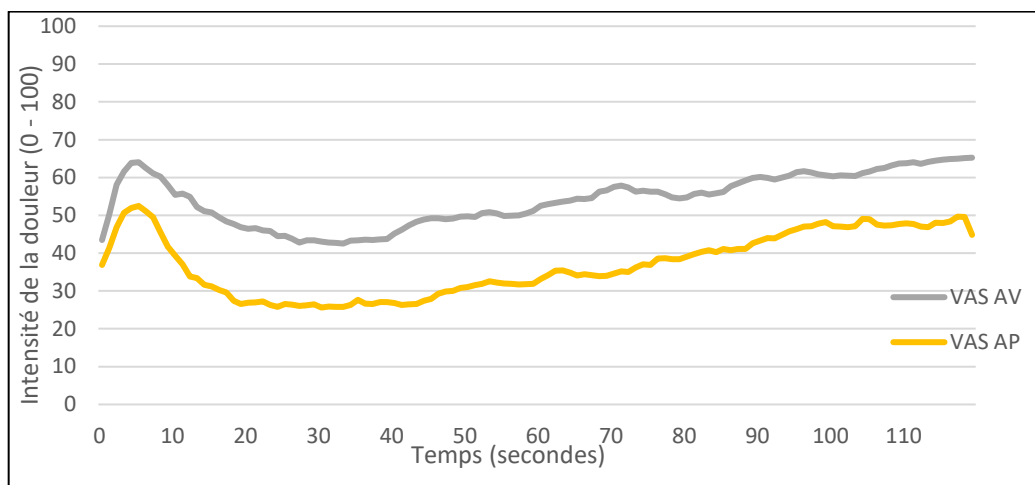


Figure 7 : Comparaison de l'intensité de la douleur avant et après l'immersion dans le bain d'eau froide (session contrôle)

Ce schéma représente l'intensité moyenne de la douleur perçue par les 34 participants sur une échelle allant de 0 à 100 pendant 120 secondes, soit la durée des ST avant et après l'immersion dans le bain d'eau froide lors de la session contrôle.

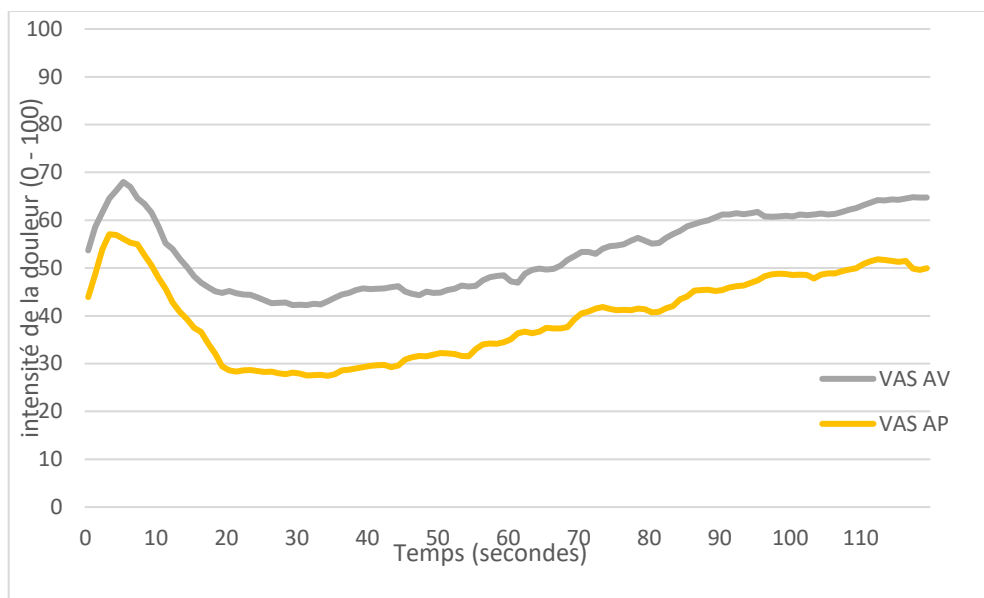


Figure 8 : Comparaison de l'intensité de la douleur avant et après l'immersion dans le bain d'eau froide (session acétaminophène)

Ce schéma représente l'intensité moyenne de la douleur perçue par les 34 participants sur une échelle allant de 0 à 100 pendant 120 secondes, soit la durée des ST avant et après l'immersion dans le bain d'eau froide lors de la session acétaminophène.

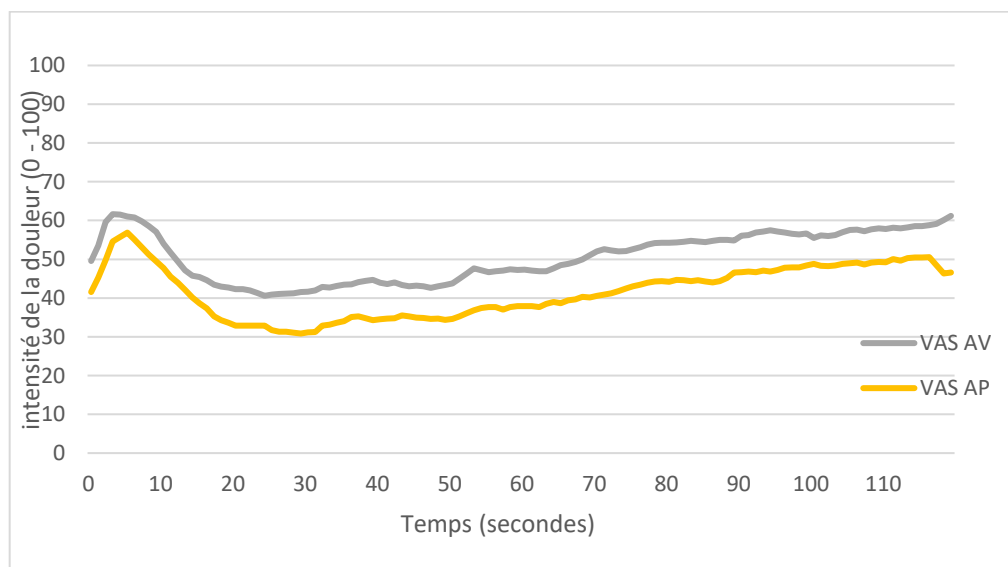


Figure 9 : Comparaison de l'intensité de la douleur avant et après l'immersion dans le bain d'eau froide (session placebo)

Ce schéma représente l'intensité moyenne de la douleur perçue par les 34 participants sur une échelle allant de 0 à 100 pendant 120 secondes soit la durée des stimulations tests avant et après l'immersion dans le bain d'eau froide lors de la session placebo.

L'ensemble de ces 3 schémas montrent que, durant les trois conditions expérimentales, la douleur moyenne perçue par les participants a diminué après l'immersion du bras dans l'eau froide, témoignant d'une activation du système endogène inhibiteur de la douleur (CPM). Dans le Tableau 8 ci-dessous, nous rapportons les valeurs moyennes ressenties par les participants pendant l'ensemble des deux minutes, à chacune des sessions des sessions expérimentales avant et après l'immersion du bras dans le bain d'eau froide. Les scores delta, reflétant l'efficacité du CPM, sont également présentés.

Tableau 8 : Efficacité du CPM : Présentation des résultats selon les sessions expérimentales

	Avant SC (Moyenne \pm écart type)	Après SC (Moyenne \pm écart type)	Efficacité du CPM : delta (Moyenne \pm écart type)	Valeur <i>p</i>
Contrôle	54,4 (13,9)	37,3 (16,6)	-17,1 (14,28)	<i>P</i> = 0,24
Acétaminophène	53,8 (16,1)	40,1 (15,4)	-13,7 (15)	
Placebo	51,4 (15,4)	41,9 (17,42)	-9,6 (16,5)	

Les résultats dans ce tableau sont représentés sous forme de moyennes et écart-types. Test statistique : ANOVA à mesures répétées pour comparaison de moyennes. La valeur *p* représente le résultat obtenu suite à la comparaison des douleurs moyennes avant et après la stimulation conditionnante entre elles durant les sessions expérimentales en considérant l'ordre de distribution des comprimés.

À la lecture du Tableau 8, on constate que la douleur a diminué lors des trois conditions expérimentales, après l'application du SC. Ce score était plus élevé pendant la session contrôle qui était, rappelons-le, systématiquement la première session. Toutefois, il importe

de souligner que ces différences apparentes n'étaient ni statistiquement, ni cliniquement significatives (Farrar, Portenoy, Berlin, Kinman, & Strom, 2000). De fait, bien que l'ANOVA à mesures répétées aient permis de dégager des résultats significatifs pour la variable TEMPS (pré vs post immersion, $p < 0.005$), aucun résultat significatif n'a été observé pour la variable CONDITION ($p = 0,24$), ni pour l'interaction TEMPS x CONDITION ($p = 0,37$), indiquant que la diminution de douleur observée après la SC est similaire pour les trois conditions.

Ces résultats montrent qu'indépendamment de la condition et de la gélule reçue (acétaminophène vs placebo), la diminution de la douleur observée suite à la SC (que l'on attribue à l'activation du CPM), est similaire, suggérant que l'acétaminophène ne potentialise pas l'effet du CPM.

3.4 Efficacité du CPM en fonction du sexe

L'objectif secondaire de la présente étude était de comparer l'efficacité du CPM entre les hommes et les femmes dans les trois conditions expérimentales : contrôle, acétaminophène et placebo afin de déterminer si l'effet de l'acétaminophène sur le CPM pouvait être différent en fonction du sexe.

Les graphiques suivants présentent les douleurs moyennes durant les stimulations à la thermode avant et après l'immersion du bras dans l'eau froide, à la fois pour les femmes et pour les hommes.

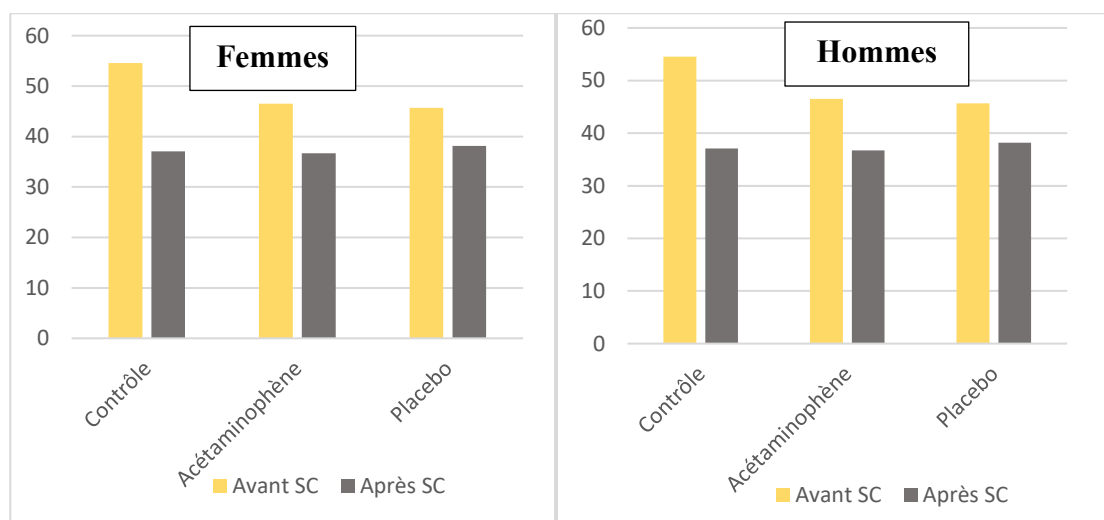


Figure 10 : Comparaison de la douleur moyenne avant et après immersion dans le bain d'eau froide entre les hommes et les femmes

Ces présentations schématiques montrent que la douleur a bel et bien diminué après la SC, à la fois chez les femmes que chez les hommes (voir les moyennes dans le tableau 6 ci-haut). On peut remarquer que la diminution de la douleur durant la session acétaminophène semble être plus importante chez femmes que chez les hommes. Dans le but de vérifier si cette différence pourrait être à l'origine d'une différence significative entre les groupes, nous avons analysé les données à l'aide d'une ANOVA à mesures répétées 3 (CONDITION : contrôle, acétaminophène, placebo) X 2 (SEXE : femmes, hommes), ayant comme variable dépendante le score delta reflétant la diminution de douleur post SC. Les résultats obtenus ont permis de constater qu'il n'y avait aucune interaction significative entre la variable CONDITION et la variable SEXE ($p = 0.32$), indiquant que le sexe n'influçait pas la réponse CPM dans les différentes conditions.

CHAPITRE IV : Discussion

L'acétaminophène est l'un des analgésiques les plus prescrit partout dans le monde (Beaulieu, 2000). Ceci est dû non seulement à ses propriétés analgésiques, mais aussi aux faibles effets indésirables qui y sont associés (*Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018). De façon paradoxale, le mécanisme d'action de l'acétaminophène reste encore mal compris. Les deux hypothèses majeures sont l'implication des voies des prostaglandines et l'implication des voies descendantes sérotoninergiques. Dans la présente étude, nous avons voulu savoir si l'acétaminophène pourrait potentialiser l'effet du CPM, un mécanisme inhibiteur reposant sur les voies descendantes sérotoninergiques.

4.1 Discussion générale des résultats

Dans le cadre de ce projet de maîtrise, nous avons d'abord pu noter que l'effet hypoalgésique du CPM était présents pour les trois conditions expérimentales (diminution de la douleur dans les trois conditions). Ce résultat est conforme aux écrits scientifiques. En effet, l'application d'un SC a été montré efficace pour activer les mécanismes inhibiteurs descendants et diminuer la douleur. Ce concept, d'abord proposé par Le Bars et ses collaborateurs en 1979, stipule qu'une stimulation nociceptive dans un endroit quelconque du corps peut amener une réponse hypoalgésique pour l'ensemble du corps (Le Bars et al., 1979).

Des analyses ont également été effectuées pour déterminer si le CPM était, de façon générale, plus efficace chez les hommes que chez les femmes. Ceci en se basant sur l'étude de Pickering et ses collaborateurs qui incluait uniquement des hommes en bonne santé pour rapporter un CPM plus efficace après la prise de l'acétaminophène comparativement à la condition contrôle (sans traitement) et la condition placebo (Pickering et al., 2008). Nos résultats ont montré qu'il n'y avait aucune différence entre les hommes et les femmes pour ce qui est de l'effet hypoalgésique du CPM. Il est, toutefois, difficile de décider si ce résultat est conforme à ce que supporte les écrits scientifiques comme certains auteurs supportent la différence dans la magnitude du CPM entre le sexe des participants alors que d'autres ne trouvaient aucune différence. Dans une récente revue systématique de Hermans et ses

collaborateurs, sur les 15 études incluses, ils ont rapporté que 9 ne montraient aucune différence dans l'efficacité du CPM entre les hommes et les femmes (Hermans et al., 2016). Les autres études rapportent une meilleure réponse inhibitrice chez les hommes. D'autre part, un autre facteur rattaché au sexe pourrait influencer l'efficacité du CPM, il s'agit des hormones sexuelles chez les femmes. La concentration des hormones sexuelles varie durant le cycle menstruel. Cette concentration pourrait varier aussi à cause des différents moyens contraceptifs. Une étude de Tousignant-Laflamme et Marchand rapporte qu'au moment de l'ovulation la réponse inhibitrice est à son maximum (Tousignant-Laflamme & Marchand, 2009). Dans le cadre de cette étude, étant donné que 60% des femmes utilisaient des anovulants, ne n'avons pas le nombre de participantes nécessaire (7/17) pour appuyer ou réfuter ces résultats. Par contre, nous avons trouvé que suite à la prise de l'acétaminophène, les femmes avaient une légère amélioration de la réponse inhibitrice par rapport aux hommes. Cette différence n'est que minime et n'est considérée ni statistiquement significative ni cliniquement significative.

Pour répondre à l'objectif principal de cette étude, l'efficacité du CPM a été évalué en fonction du traitement reçu par le participant. L'efficacité du CPM de chaque participant était mesurée à trois reprises. La première fois sans aucun traitement, les deux autres faisaient suite à la prise d'un acétaminophène ou d'un placebo (ordre de présentation randomisée). La comparaison chez la totalité des participants des trois conditions expérimentales a, d'abord, montré que la majorité des participants avaient un système endogène inhibiteur de la douleur fonctionnel avant le recours à la médication et que la médication n'a pas modulé/modifié ce système. Ceci implique que l'acétaminophène n'a pas été l'agent activateur du système endogène inhibiteur de la douleur. Nous avons aussi remarqué que la meilleure réponse inhibitrice a été observé lors de la première session expérimentale qui est systématiquement la session sans traitement. La différence entre les trois conditions expérimentales n'est pas statistiquement significative mais nous avons remarqué à l'œil que la réponse inhibitrice était plus importante lors de la première session expérimentale. Ce résultat peut s'expliquer par une théorie qui stipule que le fait d'essayer de renforcer un système qui est fonctionnel par un traitement pharmacologique pourrait être à l'origine d'une réaction contradictoire pouvant même rendre ce système moins efficace (Fitzcharles, Ste-Marie, & Pereira, 2013; Sheckter, Matsumoto, & Bremner, 1989). Rappelons ici que dans notre étude, la majorité des

participants avaient un mécanisme inhibiteur efficace au départ et ceci pourrait expliquer le fait que la réponse inhibitrice ne s'est pas améliorée à la suite de la prise de l'acétaminophène. Les résultats auraient pu être différents si l'échantillon était constitué d'individus souffrant de douleurs chroniques, montrant des mécanismes inhibiteurs déficitaires comme la fibromyalgie (de Souza et al., 2009) ou encore le syndrome de côlon irritable (Heymen et al., 2010).

Bien qu'il existe quelques similitudes avec les études ayant le même objectif que le nôtre (Meeus et al., 2013; Pickering et al., 2008) la comparaison des résultats doit se faire avec prudence car il existe plusieurs différences entre elles. Mentionnons d'abord qu'il n'existe, à notre connaissance, aucune étude évaluant l'efficacité du CPM suivant la prise d'acétaminophène, à la fois chez les hommes et chez les femmes. Dans l'étude de Pickering, une étude où l'échantillon était constitué uniquement de participants de sexe masculin, l'évaluation de l'efficacité du CPM se faisait grâce de la comparaison des seuils de douleur mécanique avant et après l'immersion du bras dans de l'eau froide. Le CPM était, alors, au maximum de son efficacité sous la condition acétaminophène (Pickering et al., 2008). De façon intéressante, ces derniers ont montré que le blocage des voies descendantes sérotoninergiques (à l'aide d'un antagoniste compétitif aux récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, le tropisétron) a inhibé l'effet antinociceptif de l'acétaminophène. D'autre part, ils ont pu montrer que l'efficacité du CPM diminue significativement suite au blocage des voies descendantes sérotoninergiques (acétaminophène + tropisétron) comparativement à la condition expérimentale où l'acétaminophène était associé à un placebo. Les résultats de cette étude font ressortir l'importance des voies sérotoninergiques dans le mécanisme du CPM ainsi que dans le mécanisme d'action de l'acétaminophène. En revanche, la comparaison de ces résultats avec ceux de la présente étude doit se faire avec précaution vu les différences méthodologiques entre cette étude et la nôtre.

D'abord, la différence de résultats entre la présente étude et celle de l'équipe de Pickering pourrait s'expliquer par le devis utilisé par ces derniers, visant la manipulation des voies descendantes sérotoninergiques. Ces dernières jouent un rôle très important dans la modulation de la douleur. Comme décrit par Millan, les voies descendantes sérotoninergiques représentent des voies clés dans l'efficacité du CPM (Millan, 2002). Elles jouent un double rôle dans la modulation de la douleur vu la multitude des récepteurs

sérotoninergiques et leurs fonctions. En effet, elles peuvent être à l'origine d'une amplification du message nociceptif comme elles peuvent être à l'origine d'une importante inhibition de la douleur (Millan, 2002). De ce fait, le blocage de récepteurs spécifiques de la sérotonine (5-HT₃) pourrait être à l'origine d'un déséquilibre du système sérotoninergique causant par la suite une altération de la réponse inhibitrice et par la suite le fonctionnement du CPM.

Rappelons ensuite que l'étude de Pickering a été réalisé uniquement chez des participants de sexe masculin, d'où la difficulté de généraliser les résultats à l'ensemble de la population. Ce problème se pose également pour l'étude de Meeus et collaborateurs, pour qui l'échantillon était composée uniquement de femmes (Meeus et al., 2013). Les femmes ayant participer à cette étude étaient soit des femmes souffrant de fibromyalgie et de syndrome de fatigue chronique, soit des femmes avec de l'arthrite rhumatoïde ou des femmes en bonne santé. Les résultats de cette étude suggèrent qu'il n'existe pas de différence pour ce qui est de l'efficacité du CPM sous la condition acétaminophène comparativement à la condition placebo. Dans cette étude, la réponse inhibitrice était meilleure durant la condition contrôle. Bien que l'échantillon dans cette étude fût composé de femmes uniquement, leurs résultats sont semblables aux résultats de notre étude, qui incluait à la fois des hommes et des femmes. Fait intéressant, sous la condition acétaminophène, l'augmentation de l'efficacité du CPM chez les femmes avec l'arthrite rhumatoïde était statistiquement significative par rapport aux autres groupes de femmes. Toutefois, la différence n'était pas énorme entre ces femmes et les femmes en bonne santé.

Il importe également de souligner les différences méthodologiques entre la présente étude et celles de Meeus et ses collaborateurs (Meeus et al., 2013). Concernant la méthode expérimentale pour évaluer l'efficacité du CPM, le protocole que nous avons utilisé est connu comme étant un protocole fiable avec des résultats reproductibles (Lewis, Luke, Rice, Rome, & McNair, 2012). Dans une étude récente, la comparaison des résultats obtenus suite à deux SC, soit une douleur ischémique et l'immersion du bras dans l'eau froide, a montré que le bain d'eau froide maintenu à une température $12 \pm 1^{\circ}\text{C}$ permet d'obtenir des résultats reproductibles (Lewis, Luke, et al., 2012). Ceci implique que nous pouvons difficilement comparer notre étude avec celle de Meeus (Meeus et al., 2013) étant donnée qu'ils ont opté pour la douleur ischémique comme SC. Somme toute la ressemblance de nos résultats avec

les siens pourrait également appuyer la conclusion qu'indépendamment de la stimulation conditionnante, l'acétaminophène ne joue pas sur l'efficacité du CPM chez les personnes en bonne santé et ayant un CPM efficace au départ.

Nous considérons que les résultats de la présente étude sont valides, d'une part parce que nous avons utilisé un protocole expérimental bien établi. Nous avons gardé l'eau du SC à 12°C puisque cette température a été montrée efficace pour activer les CPM (Tousignant-Laflamme et al., 2008).

La troisième raison pouvant expliquer pourquoi nos résultats ne sont pas identiques ou comparables aux résultats retrouvés par les autres équipes est le fait que la mesure de l'efficacité du CPM se faisait à différents moments après la prise de l'acétaminophène. On croyait pendant une longue période que l'acétaminophène atteint le maximum de sa concentration plasmatique dans les 30 minutes qui suivent son ingestion. Cette période a été beaucoup utilisée dans les travaux de recherche sur l'acétaminophène entre autres dans les études qui évaluaient l'effet de l'acétaminophène sur l'inhibition endogène de la douleur (Meeus et al., 2013; Pickering et al., 2008). C'est avec la dernière version du *Compendium of pharmaceuticals and specialties* (*Compendium of Pharmaceuticals and specialties*, 2018) qui représente le *gold standard* de l'utilisation de produits pharmacologiques au Canada, que cette période est passée de 30 minutes à 45 minutes pour une dose de 1 g d'acétaminophène.

Finalement, même si l'acétaminophène dans le cadre de cette étude, n'a pas amélioré la réponse inhibitrice chez des personnes en bonne santé, ce médicament reste d'utilisation très répandu et son mécanisme d'action doit être défini pour mieux l'utiliser. Peut-être aussi qu'en partant de l'idée que chez les personnes ayant un mécanisme inhibiteur efficace, l'administration d'un médicament qui est supposé le renforcer n'entraîne pas une différence, voir un effet opposé. Il serait, alors, plus intéressant de chercher l'effet de ce médicament chez des patients qui souffrent de certaines douleurs chroniques et dont le système inhibiteur de la douleur est altéré. Rappelons ici les résultats de Meeus et ses collaborateurs (Meeus et al., 2013) qui ont vu une amélioration de la réponse inhibitrice les femmes qui souffrent d'arthrite rhumatoïde cependant la taille de l'échantillon reste petite (16 patientes) d'où la nécessité de reproduire ce résultat (Meeus et al., 2013).

4.2 Forces et limites de l'étude

4.2.1 Forces de l'étude

Cette étude est, à notre connaissance, la troisième étude qui évalue l'effet de l'acétaminophène sur l'efficacité du CPM chez l'humain. Elle est, toutefois, la première à évaluer inclure des hommes et des femmes simultanément. Ceci, distingue notre étude des autres et représente sa principale force.

D'autre part, la méthodologie employée soit l'essai croisé randomisé à double insu augmente sa validité. Ce devis de recherche est jugé parmi les meilleurs pour évaluer l'efficacité d'un médicament. L'insu de l'expérimentateur, ainsi que des participants, évite le biais expérimentale lié aux attentes respectivement de l'expérimentateur et des participants (Fortin & Gagnon, 2016).

En ce qui concerne le protocole expérimentale, l'évaluation de l'amplitude du CPM se faisait avec le protocole jugé le plus fiable (Kennedy, Kemp, Ridout, Yarnitsky, & Rice, 2016; Lewis, Luke, et al., 2012). Cette méthode expérimentale, reflète au mieux la réponse inhibitrice de chaque participant. Il est important de mentionner que le protocole expérimental ainsi que les instruments de mesure employés sont valides et leur utilisation est très répandu dans plusieurs laboratoires à travers le monde (French et al., 2005; Gauthier & Bouchard, 1993; Granot, Granovsky, Sprecher, Nir, & Yarnitsky, 2006; « Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials : IMMPACT Recommendations » ScienceDirect », s. d.; Kong, Johnson, Balise, & Mackey, 2013; Mitchell, MacDonald, & Brodie, 2004; M. J. L. Sullivan et al., 1995; Tousignant-Laflamme et al., 2008). Nous considérons que ces éléments augmentent surtout la validité interne de cette étude.

Une autre force à cette étude est la considération de la pharmacologie de l'acétaminophène, soit le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale d'où le maximum de son efficacité. Dans la dernière version du *Compendium of Pharmaceuticals and Specialities*, cette période est fixée à 45 minutes pour la dose de 1 g d'acétaminophène (*Compendium of Pharmaceuticals and specialities*, 2018). Dans les études antérieures, l'évaluation se faisait à 30 minutes après l'ingestion du médicament (Meeus et al., 2013; Pickering et al., 2008).

4.2.2 Limites de l'étude

Bien que cette étude possède plusieurs forces, nous reconnaissons également l'existence de certaines limites.

D'abord, sur le plan méthodologique, et bien que l'échantillon soit homogène, tous des caucasiens appartenant à une tranche d'âge où l'efficacité du CPM est jugé à son maximum d'efficacité, ce fait peut représenter une limite par rapport à la généralisation des résultats à toute la population (diminution de la validité externe). La validité externe est aussi affectée par la méthode d'échantillonnage. En effet, l'échantillon obtenue à la suite d'un échantillonnage non probabiliste de volontaires reflète la population à l'étude et non pas la population au complet.

Ensuite, on n'a pas fait de prélèvements sanguins pour mesurer les concentrations de l'acétaminophène au moment de l'expérimentation. La sérotonine circulante n'a pas été mesurée, mais la concentration plasmatique de cette dernière ne reflète pas sa concentration au niveau du SNC (Campbell, 2015).

Enfin, l'idée de maintenir une concentration sanguine d'acétaminophène élevée et stable, c'est-à-dire, prendre un traitement continu de quelques doses d'acétaminophène au lieu de prendre une seule dose, aurait peut-être potentialiser l'effet du CPM. Cette idée découle du fait de la forte implication des voies descendantes sérotoninergiques dans le mécanisme d'action de l'acétaminophène et dans la magnitude du CPM.

4.3 Retombées anticipées et perspectives

Les résultats de la présente étude s'ajoutent à notre questionnement de l'effet de l'acétaminophène sur le CPM et d'une meilleure compréhension du mécanisme d'action de l'acétaminophène. Dans le cadre de cette étude, l'acétaminophène n'a pas joué un rôle potentialisateur de ce mécanisme. Nous n'avons pas, non plus, noté de différences entre les hommes et les femmes. Considérant les différences méthodologiques avec les études antérieures, nous ne pouvons difficilement confirmer ou réfuter l'hypothèse émise. Cependant, nous encourageons à étudier davantage le mécanisme d'action de l'acétaminophène vu son l'importance de son utilisation particulièrement chez des populations avec un déficit du CPM.

Par ailleurs, en clinique et pour prescrire la médication aux patients, les médecins doivent reconnaître les caractéristiques individuelles de chaque participant. Parmi ces caractéristiques, le CPM joue un rôle prédictif pour les douleurs chroniques et donc les prescriptions médicamenteuses (Chalaye et al., 2012; Chalaye, Lafrenaye, Goffaux, & Marchand, 2014; Ness, Lloyd, & Fillingim, 2014; Parent et al., 2015). D'où l'importance de développer un instrument de mesure d'utilisation facile et rapide pour évaluer l'efficacité des mécanismes d'inhibition de la douleur. Bien qu'il soit doté de bonnes qualités métrologiques, notre instrument de mesure coûte cher, sa technique d'utilisation est un peu complexe et longue.

Dans la recherche clinique, les recherches s'orientent de plus en plus vers la médecine personnalisée. Cette orientation est due aux différences entre les individus. C'est pourquoi, les résultats de cette étude représentent de nouvelles connaissances dans le monde de la médecine personnalisée.

CONCLUSION

L'acétaminophène est un médicament fréquemment utilisé pour soulager les douleurs faibles à modérées. Toutefois, son mécanisme d'action reste mal compris. Des études récentes ont mis la lumière sur l'implication des voies descendantes sérotoninergiques dans le mécanisme analgésique de l'acétaminophène. Ces voies sont aussi fortement impliquées dans l'efficacité de la réponse inhibitrice endogène et par conséquent dans l'efficacité du CPM. Une étude chez des hommes en bonne santé a montré que la réponse inhibitrice était meilleure chez ces derniers après une dose de 1 g d'acétaminophène. Cependant, une étude ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du CPM chez des femmes a rapporté qu'il n'existe pas de différence dans l'efficacité du CPM après une dose de 1 g d'acétaminophène. Une recension exhaustive des écrits n'a sorti aucune étude incluant des hommes et des femmes dans un même protocole et évaluant l'effet d'une dose de 1 g d'acétaminophène sur l'efficacité du CPM. D'où, la réalisation de cet essai clinique randomisé ayant pour objectif d'explorer l'effet d'une dose de 1 g d'acétaminophène sur l'efficacité de l'inhibition endogène de la douleur chez une population constituée d'hommes et de femmes en bonne santé.

Nous n'avons pas observé d'amélioration de cette efficacité comparativement à la condition contrôle ou à la condition placebo, ni dans notre échantillon au complet ($n = 34$), ni quand nous avons séparé notre échantillon en deux groupes ($n \text{ homme} = 17$ et $n \text{ femmes} = 17$). Ce qui nous porte à croire que l'acétaminophène ne semble pas être un traitement efficace pour augmenter l'inhibition endogène de la douleur chez les personnes en bonne santé.

Il serait très intéressant d'étudier davantage le mécanisme d'action de l'acétaminophène. D'abord, isoler son effet sur les voies descendantes sérotoninergiques. Ensuite, il serait très pertinent de déterminer les interactions entre les différents systèmes de modulation de la douleur. Enfin, évaluer l'effet de l'acétaminophène sur le CPM chez des grandes populations avec différentes douleurs chroniques.

Références

Aguggia, M. (2003). Neurophysiology of pain. *Neurological Sciences: Official Journal Of The Italian Neurological Society And Of The Italian Society Of Clinical Neurophysiology*, 24 Suppl 2, S57-S60. (12811593).

Alloui, A., Pelissier, T., Dubray, C., Lavarenne, J., & Eschalier, A. (1996a). Tropisetron inhibits the antinociceptive effect of intrathecally administered paracetamol and serotonin. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 10(4), 406-407. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1996.tb00593.x>

Alloui, A., Pelissier, T., Dubray, C., Lavarenne, J., & Eschalier, A. (1996b). Tropisetron inhibits the antinociceptive effect of intrathecally administered paracetamol and serotonin. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 10(4), 406-407. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1996.tb00593.x>

Alnigenis, M. N. Y., & Barland, P. (2000). Review Fibromyalgia syndrome and serotonin. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 6.

Aminoshariae, A., & Khan, A. (2015). Acetaminophen : Old Drug, New Issues. *Journal of Endodontics*, 41(5), 588-593. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.01.024>

Aronoff, D. M., Oates, J. A., & Boutaud, O. (2006). New insights into the mechanism of action of acetaminophen : Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 79(1), 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.09.009>

Ayoub, S. S., Botting, R. M., Goorha, S., Colville-Nash, P. R., Willoughby, D. A., & Ballou, L. R. (2004). Acetaminophen-induced hypothermia in mice is mediated by a prostaglandin endoperoxide synthase 1 gene-derived protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(30), 11165-11169. <https://doi.org/10.1073/pnas.0404185101>

Bardin, L. (2011). The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behavioural Pharmacology*, 22(5-6), 390-404. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e328349aae4>

Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (1984). Endogenous pain control systems : Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual review of neuroscience*, 7(1), 309–338.

Beaulieu, P. (2000). *La douleur : Guide pharmacologique et thérapeutique*. Consulté à l'adresse <http://ebookcentral.proquest.com/lib/usherbrookemgh-ebooks/detail.action?docID=3293359>

Beaulieu, P. (2013). *La douleur : Guide pharmacologique et thérapeutique*. Presses de l'Université de Montréal. (Ressource électronique RB 127).
Bonnetfont, J., Courade, J.-P., Alloui, A., & Eschalier, A. (2003). [Antinociceptive

mechanism of action of paracetamol]. *Drugs*, 63 Spec No 2, 1-4. (14758785).

Bourque, P., & Beaudette, D. (1982). Étude psychométrique du questionnaire de dépression de Beck auprès d'un échantillon d'étudiants universitaires francophones. = Psychometric study of the Beck Depression Inventory on a sample of French-speaking university students. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement*, 14(3), 211-218. <https://doi.org/10.1037/h0081254>

Bowker, R. M., Westlund, K. N., Sullivan, M. C., Wilber, J. F., & Coulter, J. D. (1983). Descending serotonergic, peptidergic and cholinergic pathways from the raphe nuclei : A multiple transmitter complex. *Brain Research*, 288(1), 33-48. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)90079-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90079-3)

Brasseur, L., Chauvin, M., Guilbaud, G., & Guesnon, P. (1997). *Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques*. Paris : Maloine, 1997. (Bibliothèque des sciences de la santé WL704B72 1997).

Brissette, N., & Marchand, S. (2013). *Durée minimale d'immersion pour l'activation des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs*. Université de Sherbrooke.

Calvino, B., & Grilo, R. M. (2006). Le contrôle central de la douleur. *Revue du Rhumatisme*, 73(1), 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2004.11.012>

Campbell, J. (2015). Serotonin. *Salem Press Encyclopedia of Health*.
Canada, S., & Canada, S. (2012, octobre 11). Acétaminophène [Éducation et sensibilisation]. Consulté 6 novembre 2018, à l'adresse Aem website: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-et-appareils-medicaux/acetaminophene.html>

Candido, K. D., Perozo, O. J., & Knezevic, N. N. (2017). Pharmacology of Acetaminophen, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, and Steroid Medications : Implications for Anesthesia or Unique Associated Risks. *Anesthesiology Clinics*, 35, e145-e162. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.01.020>

Carlsson, A., Falck, B., Fuxe, K., & Hillarp, N.-Å. (1964). Cellular Localization of Monoamines in the Spinal Cord. *Acta Physiologica Scandinavica*, 60(1-2), 112-119. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1964.tb02874.x>

Chalaye, P., Devoize, L., Lafrenaye, S., Dallel, R., & Marchand, S. (2013). Cardiovascular influences on conditioned pain modulation. *PAIN®*, 154(8), 1377-1382. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.04.027>

Chalaye, P., Goffaux, P., Bourgault, P., Lafrenaye, S., Devroede, G., Watier, A., & Marchand, S. (2012). Comparing Pain Modulation and Autonomic Responses in Fibromyalgia and Irritable Bowel Syndrome Patients. *The Clinical Journal of Pain*, 28(6), 519-526. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31823ae69e>

Chalaye, P., Lafrenaye, S., Goffaux, P., & Marchand, S. (2014). The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation. *PAIN®*, 155(6), 1064-1069. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.023>

Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L. T., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T. S., & Simmons, D. L. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs : Cloning, structure, and expression. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America*, 99(21), 13926-13931. (12242329).

Chapman, W. P., & Jones, C. M. (1944). Variations in cutaneous and visceral pain sensitivity in normal subjects. *The Journal of clinical investigation*, 23(1), 81–91.

Choi, S.-S., Lee, J.-K., & Suh, H.-W. (2001). Antinociceptive profiles of aspirin and acetaminophen in formalin, substance P and glutamate pain models. *Brain Research*, 921(1), 233-239. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)03126-2](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)03126-2)

Cohen, M., Quintner, J., & van Rysewyk, S. (2018). Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain Reports*, 3(2). <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000634>

Compendium of Pharmaceuticals and specialities. (2018). Ottawa, Ontario, Canada: L'association des pharmaciens du Canada.

Corbin, A. (1994). Roselyne Rey, Histoire de la douleur. *Revue d'Histoire Moderne & Contemporaine*, 41(3), 525-528.

Courade, J.-P., Besse, D., Delchambre, C., Hanoun, N., Hamon, M., Eschalier, A., ... Cloarec, A. (2001). Acetaminophen distribution in the rat central nervous system. *Life Sciences*, 69(12), 1455-1464. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01228-0](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01228-0)

Crawford, A., Lewis, S., Nutt, D., Peters, T., Cowen, P., O'Donovan, M., ... Lewis, G. (2014). Adverse effects from antidepressant treatment : Randomised controlled trial of 601 depressed individuals. *Psychopharmacology*, 231(15), 2921-2931.

Crawley, B., Saito, O., Malkmus, S., Fitzsimmons, B., Hua, X.-Y., & Yaksh, T. L. (2008). Acetaminophen prevents hyperalgesia in central pain cascade. *Neuroscience Letters*, 442(1), 50-53. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.06.062>

Croft, P. (2002). The Epidemiology of Chronic Widespread Pain. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 10(1/2), 191-199. https://doi.org/10.1300/J094v10n01_15
de Souza, J. B., Goffaux, P., Julien, N., Potvin, S., Charest, J., & Marchand, S. (2009). Fibromyalgia subgroups : Profiling distinct subgroups using the Fibromyalgia Impact Questionnaire. A preliminary study. *Rheumatology International*, 29(5), 509-515. <https://doi.org/10.1007/s00296-008-0722-5>

- Deutsh, S. (2016). *Renforcer les services de première ligne, développer les connaissances et les compétences des patients et des professionnels de la santé afin de mieux prévenir et traiter la douleur chronique* [Mémoire]. Consulté à l'adresse ASSOCIATION QUÉBÉCOISE DE LA DOULEUR CHRONIQUE website:
https://www.csbe.gouv.qc.ca/fileadmin/www/2016/PanierServices_Memoires_Recus/AQD_C.pdf
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Farrar, J. T., Haythornthwaite, J. A., Jensen, M. P., Katz, N. P., ... Witter, J. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials : IMMPACT recommendations. *Pain*, 113(1), 9-19.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.012>
- Edwards, C. L., Fillingim, R. B., & Keefe, F. (2001). Race, ethnicity and pain. *PAIN*, 94(2), 133-137. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00408-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00408-0)
- Farrar, J. T., Portenoy, R. K., Berlin, J. A., Kinman, J. L., & Strom, B. L. (2000). Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *PAIN*, 88(3), 287-294.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00339-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00339-0)
- Fitzcharles, M.-A., Ste-Marie, P. A., & Pereira, J. X. (2013). Fibromyalgia : Evolving concepts over the past 2 decades. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De L'association Medicale Canadienne*, 185(13), E645-E651.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.121414>
- Flor, H., Behle, D. J., & Birbaumer, N. (1993). Assessment of pain-related cognitions in chronic pain patients. *Behaviour Research and Therapy*, 31(1), 63-73.
[https://doi.org/10.1016/0005-7967\(93\)90044-U](https://doi.org/10.1016/0005-7967(93)90044-U)
- Flower, R. J., & Vane, J. R. (1972). Inhibition of Prostaglandin Synthetase in Brain explains the Anti-pyretic Activity of Paracetamol (4-Acetamidophenol). *Nature*, 240(5381), 410-411. <https://doi.org/10.1038/240410a0>
- Fortin, F., & Gagnon, J. (2016). *Fondements et étapes du processus de recherche : Méthodes quantitatives et qualitatives*. Montréal, Québec, Canada : Chenelière Éducation, [2016]. (Centre de ressources pédagogiques (CRP) Q 180 A1F66 2016).
- French, D. J., Noël, M., Vigneau, F., French, J. A., Cyr, C. P., & Evans, R. T. (2005). L'Échelle de dramatisation face à la douleur PCS-CF : Adaptation canadienne en langue française de l'échelle «Pain Catastrophizing Scale». = PCS-CF: A French-language, French-Canadian adaptation of the Pain Catastrophizing Scale. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement*, 37(3), 181-192.
<https://doi.org/10.1037/h0087255>
- Gauthier, J., & Bouchard, S. (1993). Adaptation canadienne-française de la forme révisée

du State–Trait Anxiety Inventory de Spielberger. = A French-Canadian adaptation of the revised version of Spielberger’s State–Trait Anxiety Inventory. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement*, 25(4), 559-578. <https://doi.org/10.1037/h0078881>

Girard-Tremblay, L., Goffaux, P., & Marchand, S. (2015). *Propriétés analgésiques de la duloxétine dans la fibromyalgie : Effets sur l’inhibition de la douleur*. Université de Sherbrooke.

Goffaux, P., Redmond, W. J., Rainville, P., & Marchand, S. (2007). Descending analgesia – When the spine echoes what the brain expects. *PAIN*, 130(1), 137-143. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.11.011>

Granot, M., Granovsky, Y., Sprecher, E., Nir, R.-R., & Yarnitsky, D. (2006). Contact heat-evoked temporal summation : Tonic versus repetitive-phasic stimulation. *Pain*, 122, 295-305. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.003>

Hermans, L., Van Oosterwijck, J., Goubert, D., Goudman, L., Crombez, G., Calders, P., & Meeus, M. (2016). Inventory of Personal Factors Influencing Conditioned Pain Modulation in Healthy People : A Systematic Literature Review. *Pain Practice*, 16(6), 758-769. <https://doi.org/10.1111/papr.12305>

Heymen, S., Maixner, W., Whitehead, W. E., Klatzkin, R. R., Mechlin, B., & Light, K. C. (2010). Central Processing of Noxious Somatic Stimuli in Patients With Irritable Bowel Syndrome Compared With Healthy Controls. *The Clinical journal of pain*, 26(2), 104-109. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181bff800>

Honigman, L., Yarnitsky, D., Sprecher, E., & Weissman-Fogel, I. (2013). Psychophysical testing of spatial and temporal dimensions of endogenous analgesia : Conditioned pain modulation and offset analgesia. *Experimental Brain Research*, 228(4), 493-501. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3580-7>

Houin, G. (1998). Principes pharmacocinétiques de l’adaptation de la posologie : Définitions et sources de variabilité. *Revue Française des Laboratoires*, 1998(304), 25-31. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(98\)80152-2](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(98)80152-2)

Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials : IMMPACT Recommendations ” ScienceDirect. (s. d.). Consulté 10 septembre 2018, à l’adresse <https://www-science-direct-com.ezproxy.usherbrooke.ca/science/article/pii/S1526590007008991>

Johannes, C. B., Le, T. K., Zhou, X., Johnston, J. A., & Dworkin, R. H. (2010). The Prevalence of Chronic Pain in United States Adults : Results of an Internet-Based Survey. *The Journal of Pain*, 11(11), 1230-1239. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.07.002>

Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., & Marchand, S. (2005). Widespread pain in

fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114(1), 295-302.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.032>

Keefe, F J, Lumley, M., Anderson, T., Lynch, T., Studts, J. L., & Carson, K. L. (2001). Pain and emotion : New research directions. *Journal Of Clinical Psychology*, 57(4), 587-607. (11255208).

Keefe, Francis J., Brown, G. K., Wallston, K. A., & Caldwell, D. S. (1989). Coping with rheumatoid arthritis pain : Catastrophizing as a maladaptive strategy. *Pain*, 37(1), 51-56.
[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(89\)90152-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(89)90152-8)

Kennedy, D. L., Kemp, H. I., Ridout, D., Yarnitsky, D., & Rice, A. S. C. (2016). Reliability of conditioned pain modulation : A systematic review. *Pain*, 157(11), 2410-2419. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000689>

Kong, J.-T., Johnson, K. A., Balise, R. R., & Mackey, S. (2013). Original Report : Test-Retest Reliability of Thermal Temporal Summation Using an Individualized Protocol. *Journal of Pain*, 14, 79-88. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.10.010>

Kosek, E., & Hansson, P. (1997). Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain*, 70(1), 41-51. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(96\)03295-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(96)03295-2)

Kwon, M., Altin, M., Duenas, H., & Alev, L. (2014a). The Role of Descending Inhibitory Pathways on Chronic Pain Modulation and Clinical Implications. *Pain Practice*, 14(7), 656.

Kwon, M., Altin, M., Duenas, H., & Alev, L. (2014b). The Role of Descending Inhibitory Pathways on Chronic Pain Modulation and Clinical Implications. *Pain Practice*, 14(7), 656-667. <https://doi.org/10.1111/papr.12145>

Larivière, M., Goffaux, P., Marchand, S., & Julien, N. (2007). Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clinical Journal of Pain*, 23(6), 506-510. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31806a23e8>

Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central sensitization : A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The Journal of Pain*, 10(9), 895-926.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>

Lautenbacher, S., & Rollman, G. B. (1997). Possible Deficiencies of Pain Modulation in Fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain*, 13(3), 189.

Lautenbacher, Stefan, Peters, J. H., Heesen, M., Scheel, J., & Kunz, M. (2017). Age changes in pain perception : A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 75, 104-113.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.039>

Le Bars, D., Dickenson, A. H., & Besson, J. M. (1979). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* (03043959), 6(3), 283-304. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(79\)90049-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90049-6)

Leffler, A.-S., Kosek, E., Lerndal, T., Nordmark, B., & Hansson, P. (2002). Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis. *European Journal of Pain*, 6(2), 161-176. <https://doi.org/10.1053/eujp.2001.0313>

Legangneux, E., Mora, J. J., Spreux-Varoquaux, O., Thorin, I., Herrou, M., Alvado, G., & Gomeni, C. (2001). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonin and [3H]imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology*, 40(3), 290-296. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.3.290>

Levine, JonD., Gordon, NewtonC., & Fields, HowardL. (1978). THE MECHANISM OF PLACEBO ANALGESIA. *The Lancet*, 312(8091), 654-657. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)92762-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92762-9)

Lewis, G. N., Luke, H., Rice, D. A., Rome, K., & McNair, P. J. (2012). Reliability of the conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways. *Pain Research & Management : The Journal of the Canadian Pain Society*, 17(2), 98-102.

Lewis, G. N., Rice, D. A., & McNair, P. J. (2012). Conditioned Pain Modulation in Populations With Chronic Pain : A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pain*, 13(10), 936-944. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.07.005>

Loeser, J. D. (1980). Perspectives on Pain. In P. Turner, C. Padgham, & A. Hedges (Éd.), *Clinical Pharmacology & Therapeutics : Proceedings of Plenary Lectures Symposia and Therapeutic Sessions of the First World Conference on Clinical Pharmacology & Therapeutics London, UK, 3-9 August 1980* (p. 313-316). https://doi.org/10.1007/978-1-349-05952-2_34

Maixner, W., Fillingim, R., Booker, D., & Sigurdsson, A. (1995). Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. *Pain*, 63(3), 341-351. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00068-2](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00068-2)

Mallet, C., Barrière, D. A., Ermund, A., Jönsson, B. A. G., Eschalier, A., Zygmunt, P. M., & Högestätt, E. D. (2010). TRPV1 in Brain Is Involved in Acetaminophen-Induced Antinociception. *PLOS ONE*, 5(9), e12748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012748>

Mallet, C., Barrière, D. A., & Eschalier, A. (2012). [Paracetamol : A promising ancestor]. *Thérapie*, 67(4), 277-281. <https://doi.org/10.2515/therapie/2012039>

Mallet, C., Daulhac, L., Bonnefont, J., Ledent, C., Etienne, M., Chapuy, E., ... Eschalier,

A. (2008). **Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia.** *Pain*, 139(1), 190-200. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.03.030>

Malmberg, A. B., & Yaksh, T. L. (1992). Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 263(1), 136-146.

Marchand, S. (2008a). The Physiology of Pain Mechanisms : From the Periphery to the Brain. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 34(2), 285-309. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2008.04.003>

Marchand, S. (2008b). The Physiology of Pain Mechanisms : From the Periphery to the Brain. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 34, 285-309. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2008.04.003>

Marchand, S. (2009a). *Le phénomène de la douleur* (2e édition). Montreal , CANADA: CHENELIERE EDUCATION.

Marchand, S. (2009b). *Le phénomène de la douleur*. Montréal : Éditions de la Chenelière, c2009. (Carrefour de l'information de Longueuil QP 401 M37 2009).

McCleane, G. (2008). Antidepressants as analgesics. *CNS Drugs*, 22(2), 139-156. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822020-00005>

McGrath, P. A. (1994). Psychological aspects of pain perception. *Archives of Oral Biology*, 39, S55-S62. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(94\)90189-9](https://doi.org/10.1016/0003-9969(94)90189-9)

Meeus, M., Ickmans, K., Struyf, F., Hermans, L., Van Noesel, K., Oderkerk, J., ... others. (2013). Does acetaminophen activate endogenous pain inhibition in chronic fatigue syndrome/fibromyalgia and rheumatoid arthritis? : A double-blind randomized controlled cross-over trial. *Pain physician*, 16(2), E61–E70.

Melzack, R. and W. (1983). The Challenge of Pain. Consulté 17 novembre 2018, à l'adresse Eweb:45179 website: <https://repository.library.georgetown.edu/handle/10822/796288>

Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms : A new theory. *Science (New York, N.Y.)*, 150(3699), 971-979. (5320816).

Merskey, H. (1991). The definition of pain. *European Psychiatry*, 6(4), 153-159.

Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, 66(6), 355-474.

Mitchell, L. A., MacDonald, R. A. R., & Brodie, E. E. (2004). Temperature and the cold

pressor test. *The Journal of Pain*, 5(4), 233-237.

<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.03.004>

Naugle, K. M., Cruz-Almeida, Y., Fillingim, R. B., & Riley, J. L. (2017). Loss of Temporal Inhibition of Nociceptive Information Is Associated With Aging and Bodily Pain. *The Journal of Pain*, 18(12), 1496-1504. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.08.003>

Ness, T. J., Lloyd, L. K., & Fillingim, R. B. (2014). An Endogenous Pain Control System is Altered in Subjects with Interstitial Cystitis. *The Journal of Urology*, 191(2), 364-370. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.08.024>

Olivier, A. (2008, février 1). The Problem of Defining Pain.

<https://doi.org/10.5840/philtoday200852136>

Ossipov, M. H., Morimura, K., & Porreca, F. (2014). Descending pain modulation and chronification of pain. *Current opinion in supportive and palliative care*, 8(2), 143-151. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000055>

Owens, M. J. (1996). Molecular and cellular mechanisms of antidepressant drugs. *Depression & Anxiety (1091-4269)*, 4(4), 153-159. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6394\(1996\)4:4<153::AID-DA1>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6394(1996)4:4<153::AID-DA1>3.0.CO;2-G)

Parent, A. J., Beaudet, N., Daigle, K., Sabbagh, R., Sansoucy, Y., Marchand, S., ... Goffaux, P. (2015). Relationship Between Blood- and Cerebrospinal Fluid-Bound Neurotransmitter Concentrations and Conditioned Pain Modulation in Pain-Free and Chronic Pain Subjects. *The Journal of Pain*, 16(5), 436-444. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.01.007>

Pelissier, T., Alloui, A., Caussade, F., Dubray, C., Cloarec, A., Lavarenne, J., & Eschalier, A. (1996). Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine₃ receptors : In vivo and in vitro evidence. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 278(1), 8-14.

Pickering, G., Estève, V., Lorient, M.-A., Eschalier, A., & Dubray, C. (2008). Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clinical Pharmacology And Therapeutics*, 84(1), 47-51. (17957182).

Pickering, G., Lorient, M., Libert, F., Eschalier, A., Beaune, P., & Dubray, C. (2006). Analgesic effect of acetaminophen in humans : First evidence of a central serotonergic mechanism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 79(4), 371-378. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.12.307>

Pielsticker, A., Haag, G., Zaudig, M., & Lautenbacher, S. (2005). Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain*, 118(1), 215-223. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.08.019>

Pitcher, M. H., Von Korff, M., Bushnell, M. C., & Porter, L. (2019). Prevalence and Profile

of High-Impact Chronic Pain in the United States. *The Journal of Pain*, 20(2), 146-160.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.07.006>

Price, D. D., McGrath, P. A., Rafii, A., & Buckingham, B. (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17(1), 45-56. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90126-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90126-4)

Raffa, R. B., Stone, D. J., & Tallarida, R. J. (2000). Discovery of “Self-Synergistic” Spinal/Supraspinal Antinociception Produced by Acetaminophen (Paracetamol). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 295(1), 291-294.

Raffa, R. B., Stone, D. J., & Tallarida, R. J. (2001). Unexpected and pronounced antinociceptive synergy between spinal acetaminophen (paracetamol) and phentolamine. *European Journal of Pharmacology*, 412(2), R1-R2. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)00722-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)00722-1)

Rainville, P., Carrier, B., Hofbauer, R. K., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1999). Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain*, 82(2), 159-171. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00048-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00048-2)

Reynolds, D. V. (1969). Surgery in the Rat during Electrical Analgesia Induced by Focal Brain Stimulation. *Science*, 164(3878), 444-445.
<https://doi.org/10.1126/science.164.3878.444>

Russell, I. J., Michalek, J. E., Vipraio, G. A., Fletcher, E. M., Javors, M. A., & Bowden, C. A. (1992). Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *The Journal of Rheumatology*, 19(1), 104-109.

Russell, I. Jon, Vaeroy, H., Javors, M., & Nyberg, F. (1992). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 35(5), 550-556. <https://doi.org/10.1002/art.1780350509>

Samonte, P. R. V., & Vallente, R. U., PhD. (2015). Acetaminophen. *Salem Press Encyclopedia of Health*.

Sandrini, G., Rossi, P., Milanov, I., Serrao, M., Cecchini, A., & Nappi, G. (2006). Abnormal Modulatory Influence of Diffuse Noxious Inhibitory Controls in Migraine and Chronic Tension-Type Headache Patients. *Cephalalgia*, 26(7), 782-789.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01130.x>

Scascighini, L., Toma, V., Dober-Spielmann, S., & Sprott, H. (2008). Multidisciplinary treatment for chronic pain : A systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatology*, 47(5), 670-678. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken021>

Sheckter, C. B., Matsumoto, A. M., & Bremner, W. J. (1989). Testosterone administration

inhibits gonadotropin secretion by an effect directly on the human pituitary. *The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism*, 68(2), 397-401. (2493030).

Shupler, M. S., Kramer, J. K., Cragg, J. J., Jutzeler, C. R., & Whitehurst, D. G. T. (2018). Original Reports : Pan-Canadian Estimates of Chronic Pain Prevalence From 2000 to 2014: A Repeated Cross-Sectional Survey Analysis. *The Journal of Pain*.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.010>

Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulté à l'adresse <http://ubir.buffalo.edu/xmlui/handle/10477/2895>
Spielberger, Charles D. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory STAI (Form Y) (« Self-Evaluation Questionnaire »)*. Consulté à l'adresse
<http://ubir.buffalo.edu/xmlui/handle/10477/1873>

Staud, R. (2012). Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 12(5), 577-585.
<https://doi.org/10.1586/ern.12.41>

Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P., & Price, D. D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 91(1), 165-175. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00432-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00432-2)

Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale : Development and validation. *Psychological Assessment*, 7(4), 524-532.
<https://doi.org/10.1037/1040-3590.7.4.524>

Sullivan, M. J., Thorn, B., Haythornthwaite, J. A., Keefe, F., Martin, M., Bradley, L. A., & Lefebvre, J. C. (2001). Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *The Clinical Journal of Pain*, 17(1), 52-64.

Sumpton, J. E., & Moulin, D. E. (2014). Chapter 33 " Fibromyalgia. In J. Biller & J. M. Ferro (Éd.), *Handbook of Clinical Neurology* (p. 513-527). <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00033-3>

Tjølsen, A., Lund, A., & Hole, K. (1991). Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *European Journal of Pharmacology*, 193(2), 193-201.

Tousignant-Laflamme, Y., & Marchand, S. (2009). Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain*, 146, 47-55.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.06.018>

Tousignant-Laflamme, Y., Pagé, S., Goffaux, P., & Marchand, S. (2008). Research Report : An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Research*, 1230, 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.06.120>

Tremblay, P.-Y. (2011). Historique de l'acétaminophène | Toxicologie clinique. Consulté 27 décembre 2018, à l'adresse INSPQ website: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/historique-de-l-acetaminophene>

Watson, C. P. N., Gilron, I., Sawynok, J., & Lynch, M. E. (2011). Nontricyclic antidepressant analgesics and pain : Are serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) any better? *PAIN®*, 152(10), 2206-2210. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.05.032>

Williams, A. C. de C., & Craig, K. D. (2016). Updating the definition of pain. *PAIN*, 157(11), 2420. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000613>

Williams, D. A., & Clauw, D. J. (2009). Understanding Fibromyalgia : Lessons from the Broader Pain Research Community. *The Journal of Pain*, 10(8), 777-791. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.001>

Wright, A. (2011). A Criticism of the IASP's Definition of Pain [Text]. Consulté 17 novembre 2018, à l'adresse <https://www.ingentaconnect.com/content/imp/jcs/2011/00000018/F0020009/art00002>

Yam, M. F., Loh, Y. C., Tan, C. S., Khadijah Adam, S., Abdul Manan, N., & Basir, R. (2018). General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2164. <https://doi.org/10.3390/ijms19082164>

Yarnitsky, D., Arendt-Nielsen, L., Bouhassira, D., Edwards, R. R., Fillingim, R. B., Granot, M., ... Wilder-Smith, O. (2010). Commentary : Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *European Journal of Pain*, 14, 339. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.02.004>

Yarnitsky, D., Granot, M., Nahman-Averbuch, H., Khamaisi, M., & Granovsky, Y. (2012). Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *PAIN*, 153(6), 1193-1198. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.02.021>

Zhou, S., Després, O., Pebayle, T., & Dufour, A. (2015). Age-Related Decline in Cognitive Pain Modulation Induced by Distraction : Evidence From Event-Related Potentials. *The Journal of Pain*, 16(9), 862-872. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.05.012>

ANNEXE 1 : Approbation du comité d'éthique et formulaire de consentement



Sherbrooke, le 2 novembre 2017

Pr Serge Marchand
FMSS Département de chirurgie
Université de Sherbrooke

**Objet : Approbation finale du projet de recherche par le
Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Estrie - CHUS**

Projet #2018-2553 - ykrid

L'acétaminophène : un analgésique qui pourrait potentialiser l'inhibition endogène de la douleur?

Bonjour Pr Marchand,

Le Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Estrie - CHUS a pris connaissance en comité restreint de vos réponses et des documents suivants déposés via la plate-forme Nagano à la suite de l'approbation conditionnelle du projet cité en rubrique.

- **Formulaire 20 #17618** déposé le **27 octobre 2017** incluant :
 - FIC Principal FR rév CÉR 2017-10-25.docx
 - Affiche Publicitaire finale.pdf
- **Documents révisés reçus via discussion:**
 - FIC Principal FR rév CÉR 2017-10-31.docx
 - Affiche Publicitaire Finale1.1.pdf

Comme les réponses soumises et les modifications apportées à ces documents ont été jugées satisfaisantes, il nous fait plaisir de vous informer que votre projet a été **approuvé au plan éthique** par le CÉR du CIUSSS de l'Estrie - CHUS le **2 novembre 2017** et ce, pour une période de 12 mois, soit jusqu'au **2 novembre 2018**.

Liste des documents approuvés:

- Protocole de recherche, version 2, Août 2017
- Formulaire de consentement Principal Français, 31 octobre 2017
- Affiche publicitaire reçue le 2 novembre 2017
- Questionnaires soumis le 16 octobre 2017:
 - Questionnaire sociodémographique.pdf
 - Histoire médicale_2.pdf
 - IASTA_State.pdf
 - IASTA_Trait.pdf
 - Inventaire de BECK.pdf
 - PCS.pdf

Notes importantes:

Seule la version finale du formulaire de consentement portant le sceau du CÉR devra être utilisée pour signature par les participants à la recherche (voir Nagano, onglet "Fichiers").



FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT A LA RECHERCHE

Titre du projet: L'acétaminophène : un analgésique qui pourrait potentialiser l'inhibition endogène de la douleur?

Numéro du projet : 2018–2553

Chercheur principal : Serge Marchand, Ph.D., Professeur titulaire, Département de chirurgie, Université de Sherbrooke

Chercheur associé: Alain Eschaliér, Ph.D., Professeur, Service de pharmacologie, CHU Clermont-Ferrand

POUR INFORMATION :

Du lundi au vendredi entre 8h et 16h, vous pouvez communiquer avec :

Pr. Serge Marchand Tél : (819) 346-1110 poste 15889 ou faite le « 0 ».
Email : recherche.douleur@gmail.com

Mme Yesmine Krid, Tél : (819) 346-1110 poste 12436

En dehors de ces heures de bureau, veuillez-vous présenter à la salle d'urgence la plus proche et mentionner que vous participez à un projet de recherche.

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche dans le but d'étudier l'effet de l'acétaminophène sur la perception de la douleur après l'activation d'un système interne de contrôle de la douleur (le système endogène inhibiteur de contrôle de la douleur). Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent. Si vous acceptez de participer au projet de recherche, vous devrez signer le formulaire de consentement à la fin du présent document et nous vous en remettrons une copie pour vos dossiers.

Ce formulaire d'information et de consentement vous explique le but de ce projet de recherche, les procédures, les avantages, les risques et inconvénients, de même que les personnes avec qui communiquer au besoin. Il peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions nécessaires au chercheur responsable du projet ou aux autres personnes affectées au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET DE RECHERHCE :

L'Association Internationale de l'étude de la douleur définit la douleur comme étant « Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes », c'est-à-dire, une sensation désagréable associée ou non à une blessure. Elle constitue un des principaux motifs de consultation médicale au Québec, mais sa prise en charge n'est pas toujours efficace. Une cause probable de cette inefficacité est de mal cibler le mécanisme sous-jacent à cette douleur. Via l'implication de plusieurs neurotransmetteurs, les mécanismes de la douleur peuvent être excitateurs (accroître la douleur) ou inhibiteurs (réduire la douleur).

L'acétaminophène est un médicament fréquemment utilisé pour soulager les douleurs légères à modérées. Il est disponible en vente libre, bien toléré par la plupart des personnes et ne présente pas de grandes contre-indications. Il existe sur le marché, depuis plus de 120 années, mais son mécanisme d'action reste jusqu'à maintenant pas totalement élucidé. Les études cliniques ont montré que l'acétaminophène est doté d'une bonne efficacité pour réduire la douleur. Des études plus récentes ont montré que cette réduction est la résultante de la potentialisation d'un système interne du contrôle de la douleur (le système endogène inhibiteur de contrôle de la douleur).

Dans notre laboratoire, grâce à un test de douleur, nous pouvons mesurer l'efficacité de ce système interne de contrôle de la douleur. . L'objectif principal de cette étude est donc d'étudier l'effet de l'acétaminophène sur l'amplitude de ce système. Afin de répondre à cet objectif, nous allons comparer l'effet de d'acétaminophène à l'effet d'un placebo (pilule identique à la pilule d'acétaminophène mais qui ne contient pas de substance active induisant une diminution de la douleur) sur ce système interne de contrôle de la douleur.

DEROULEMENT DU PROJET DE RECHERCHE :

Votre participation consistera en trois rencontres à une semaine d'intervalle. La durée de votre participation à l'étude est donc sur une période de trois semaines. Chaque rencontre dure environ une heure. Ces rencontres auront lieu au centre de recherche du CHUS.

Session 1 : Visite de sélection

Durant cette visite, nous confirmerons votre éligibilité à l'étude. Si vous êtes éligible, nous vous expliquerons le déroulement de l'étude et répondrons à toutes les questions vous préoccupant.

Pour participer à cette étude, vous devez être un adulte âgé de 18 à 45 ans, en bonne santé et apte à consentir. Dans le cas où, vous présentez un des critères mentionnés ci-dessous, vous ne pourriez pas participer à l'étude : Allergie à l'acétaminophène ; douleurs aiguës ou chroniques ; prise d'un médicament pour une dépression ou la warfarine sodium ; maladie du foie ; Consommation excessive d'alcool ; femme enceinte ou qui allaite.

Si vous êtes éligible, nous vous expliquerons le déroulement de l'étude et répondrons à toutes les questions vous préoccupant. Si vous acceptez de participer, vous signerez ensuite ce formulaire de consentement. Nous commencerons par la suite le test de douleur (stimulation thermique et bain d'eau froide). Cette session vous permettra de vous familiariser avec les tests que nous faisons au laboratoire (voir la section « Description des différents tests et questionnaires »).

Session 2 : Visite de traitement

Avant d'arriver au laboratoire, vous allez passer par la pharmacie, située en face (local 2852), pour prendre le comprimé qui vous sera assigné par la pharmacienne. Cette pilule sera de l'acétaminophène ou un placebo. Durant les 30 minutes qui suivent la prise de la médication, vous aurez à remplir divers questionnaires sur votre état de santé physique et psychologique. Par la suite, nous referons le test de la douleur exactement comme lors de la première session.

Session 3 : Visite de traitement

Vous devez passer par la pharmacie, 30 minutes avant d'entreprendre le test à l'étude. La pharmacienne vous donnera la pilule qui vous reste à prendre (acétaminophène ou un placebo). Ensuite, nous allons refaire le même test pour une dernière fois.

Durant cette session expérimentale, il n'y aura pas de questionnaires à compléter.

DESCRIPTION DES DIFFERENTS TESTS ET QUESTIONNAIRES :

Voici la description des différents tests et procédures qui seront réalisés pendant votre participation au projet.

SVP, vous référer au calendrier à la fin de ce document pour une vision d'ensemble des examens et procédures effectués durant le projet de recherche.

Test de stimulation thermique :

Ce test se fait avec une thermode (plaque chauffante) qui produit des stimulations non douloureuses et douloureuses. La thermode sera appliquée sur l'avant-bras gauche pour une durée maximale de 2 minutes. Ces températures ne peuvent en aucun cas causer des brûlures. Pendant ce test, vous devrez évaluer votre perception de la douleur de façon continue grâce à un appareil électronique. La douleur est évaluée à l'aide d'une échelle graduée de 0 à 100. Le chiffre 0 représente une absence de douleur et le chiffre 100 représente la pire douleur que vous puissiez tolérer. Durant ce test, **si vous jugez la stimulation trop douloureuse**, vous pouvez retirer la thermode.

Test de l'immersion du bras dans l'eau froide :

Ce test consiste en l'immersion de l'avant-bras droit dans l'eau froide circulante (10°C). L'immersion dure 2 minutes. Pendant ce test, vous évaluerez l'intensité de la douleur toutes les 15 secondes verbalement sur une échelle allant de 0 à 100. **Si vous jugez la stimulation trop douloureuse**, vous pouvez retirer votre bras.

Questionnaires :

Lors de la 2^{ème} session, nous vous demanderons de compléter les questionnaires suivants :

- Un questionnaire sociodémographique décrivant votre situation actuelle.
- Un questionnaire qui évalue le genre de pensées et d'émotions que vous avez lorsque vous ressentez de la douleur
- Un questionnaire sur l'anxiété.
- Un questionnaire portant sur les sentiments dépressifs. Avec votre accord, une aide psychologique pourrait vous être fournie si nécessaire.

COLLABORATION DU PARTICIPANT

Afin de bien évaluer votre douleur lors des sessions expérimentales, nous vous demanderons de :

- Ne pas prendre d'antidouleur (ex : Tylenol) au moins 24 heures avant la rencontre ;
- Ne pas prendre de caféine et ne pas consommer de produits contenant la nicotine le jour de la rencontre ;
- Ne pas prendre d'alcool au moins 24 heures avant la rencontre ;
- Ne pas manger deux heures avant la rencontre ;
- Eviter de participer à plusieurs études simultanément.

N.B : Si vous n'avez pas pu respecter l'une de ces conditions, veuillez nous avertir avant d'entreprendre la session expérimentale.

Vous devez également vous conformer à ce qui suit :

- Répondre de manière la plus juste possible à toutes les questions concernant vos antécédents médicaux et respecter toutes les règles et procédures établies par le personnel de l'étude ;
- Dire exactement ce que vous pensez ou ce que vous ressentez lorsque vous remplissez les questionnaires et les échelles : il n'existe pas de bonne ou mauvaise réponse ;
- Veuillez nous avertir si vous ne pouvez pas vous présenter au laboratoire ou en cas de retard.

RISQUES POUVANT DECOULER DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

L'acétaminophène, est un médicament bien toléré par la majorité des personnes. Dans de rares cas, l'acétaminophène peut causer une hypersensibilité (une personne qui n'a jamais pris d'acétaminophène ne peut pas participer à l'étude). Des problèmes hépatiques (foie) peuvent être associés à l'acétaminophène, mais suite à un surdosage (c'est-à-dire à fortes doses). La dose d'acétaminophène utilisée dans ce projet de recherche n'entraîne, par contre pas ce type de problème.

INCONVÉNIENTS POUVANT DECOULER DE LA PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Lors de cette étude, vous devrez vous présenter au centre de recherche du CHUS trois fois pendant 3 semaines de suite. Chaque séance durera environ une heure de votre temps, en plus du temps nécessaire à vos déplacements.

Si vous avez l'habitude de prendre du café (produits contenant de la caféine) ou de fumer la cigarette (produits contenant de la nicotine), ceci peut être désagréable pour vous. Une durée minimale de 6 heures avant de commencer les tests au laboratoire pour le café, ainsi qu'une durée de 2 heures pour les cigarettes doivent être respectées.

Le test de douleur thermique provoquera de la douleur aux endroits où la thermode sera placée et cela pourrait être désagréable pour vous. La douleur ne dépassera jamais votre seuil de tolérance, qui sera déterminé par vous pendant l'expérimentation.

Il se peut que votre peau soit rouge jusqu'à quelques heures suivant le test, cependant, les températures atteintes ne créent aucun dommage à votre peau (pas de brûlures ou cicatrices).

Le test d'immersion dans l'eau froide peut être désagréable et causer de la douleur ou de l'inconfort et un rougissement temporaire de la peau. Cette procédure n'entraîne pas de dommages permanents. En tout temps, vous pouvez retirer votre bras de l'eau.

AVANTAGES POUVANT DECOULER DE LA PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Vous ne retirerez aucun bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche. Toutefois, les résultats obtenus pourraient contribuer à l'avancement des connaissances dans le domaine du traitement de la douleur et pourraient, dans l'éventualité, contribuer à améliorer les traitements.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET POSSIBILITE DE RETRAIT DU PROJET DE RECHERCHE

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un de ses assistants.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur vos relations avec le chercheur responsable du projet et les autres intervenants.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement de l'étude qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai. Si vous vous retirez de l'étude ou en êtes retiré, l'information médicale déjà obtenue dans le cadre de l'étude sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour assurer la sécurité des patients et rencontrer les exigences réglementaires.

ARRET DU PROJET DE RECHERCHE

Le chercheur responsable de l'étude, et le Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Estrie - CHUS peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, pour les raisons suivantes :

- Si de nouveaux développements scientifiques surviennent indiquant qu'il est de votre intérêt de cesser votre participation ;
- Si le chercheur responsable du projet pense que cela est dans votre meilleur intérêt ;
- Si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ;
- S'il existe des raisons administratives d'abandonner l'étude.

CONFIDENTIALITE

Durant votre participation à cette étude, le chercheur responsable du projet ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de l'étude seront recueillis. Ces renseignements peuvent comprendre les résultats des tests, examens et procédures que vous aurez à subir durant ce projet. Votre dossier peut contenir vos noms, date de naissance, sexe, origine ethnique, etc. Votre participation et les résultats de la recherche ne seront pas inscrits dans votre dossier médical.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable du projet de manière sécuritaire. Les données de recherche seront conservées pour une période de 25 ans par le chercheur responsable.

Les données pourront être publiées dans des revues médicales ou partagées avec d'autres personnes lors de discussions scientifiques. Aucune publication ou communication scientifique ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche pourra être consulté par une personne mandatée par le comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Estrie – CHUS ou par l'établissement, par une personne mandatée par des organismes publics autorisés. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protections, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, vos noms et vos prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire sécurisé maintenu par le chercheur.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis, et les faire rectifier au besoin et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet ou le CHUS détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique du projet, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois le projet est terminé.

COMPENSATION

Vous recevrez un montant de 20\$ par rencontre, c'est-à-dire, 20\$ si seulement la première rencontre est complétée ; 40\$ pour 2 rencontres complétées; et 60\$ pour 3 rencontres complétées. Ces compensations sont offertes afin de couvrir des frais encourus (frais de déplacement, frais de stationnement...) et des contraintes subies pendant votre participation à ce projet de recherche.

DROITS DU SUJET ET INDEMNISATION EN CAS DE PREJUDICE

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit dû à votre participation au projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé, sans frais de votre part.

En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs, l'organisme subventionnaire ou l'établissement où se déroule ce projet de recherche de leurs responsabilités civiles et professionnelles.

FINANCEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

Ce projet sera financé par différents fonds de recherche du chercheur responsable, dont ceux du Conseil de Recherche en Sciences Naturelles et en Génie au Canada (CRSNGC) pour mener à bien ce projet de recherche.

PERSONNES-RESSOURCES

Si vous avez des questions concernant votre participation au projet de recherche SVP vous référer à l'encadré de la page 1.

Pour toute question concernant vos droits en tant que participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler vous pouvez communiquer avec Bureau des plaintes et à la qualité des services du CIUSSS de l'Estrie - CHUS au numéro : 1-866-917-7903.

SURVEILLANCE DES ASPECTS ETHIQUES

Le comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Estrie – CHUS a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, nous nous engageons à lui soumettre pour approbation toute révision et toute modification apportée au protocole de recherche ou au formulaire de consentement.

Si vous désirez rejoindre l'un des membres de ce comité vous pouvez communiquer avec le service de soutien à l'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Estrie – CHUS au numéro (819) 346-1110, poste 12856.

CONSENTEMENT

Je déclare avoir lu le présent formulaire d'information et de consentement, particulièrement, quant à la nature de ma participation à ce projet de recherche et l'étendue des risques qui en découlent. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à toutes mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens librement et volontairement à participer à ce projet.

J'accepte que l'on me recontacte ultérieurement pour solliciter ma participation à d'autres études.

☐ **OUI** ☐ **NON**

 Nom du participant Signature du participant Date

(lettres moulées)

 Nom de la personne qui Signature Date

obtient le consentement

(lettres moulées)

ENGAGEMENT DU CHERCHEUR

Je certifie que j'ai expliqué au participant le présent formulaire d'information et de consentement, que j'ai répondu aux questions qu'il avait à cet égard et que j'ai clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudices.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée et datée au participant.

 Nom du chercheur Signature Date

(lettres moulées)

CALENDRIER DES VISITES ET INTERVENTIONS

Visites	Visite de sélection	1^{ère} visite de traitement	2^{ème} visite de traitement
Durée des visites	1 heure	1 heure	1 heure
Formulaire de consentement	X		
Questionnaires		X	
Prise d'une médication (acétaminophène ou placebo)		X	X
Stimulation thermique	X	X	X
Test immersion dans l'eau	X	X	X

ANNEXE 2 : ENCAPSULATION DE L'ACÉTAMINOPHÈNE ET PLACEBO



St-Hyacinthe, le 18 septembre 2017

Étude Acétaminophène vs Placebo:

- ☐ Les 2 produits finis sont identiques (encapsulés dans des capsules opaques de même couleur).
- ☐ Les capsules de placebo et d'acétaminophène contiennent du lactose/fécule de maïs.
- ☐ Les capsules ont une date de péremption de 6 mois.

Coûts:

- ☐ Chaque capsule d'acétaminophène coûte 2.00\$ + coût du médicament.
- ☐ Chaque capsule de placebo coûte 1.25\$.

Coûts généraux

- ☐ Nous devons faire une étude microbiologique sur chaque lot produit au coût de \$300.00 par lot (soit chaque lot de placebo et lot d'actif). Environ 100 capsules de chaque lot sont nécessaires pour procéder au test de microbiologie.
- ☐ Si l'étude est soumise à Santé Canada, ces derniers vous demanderont de procéder à un test de désintégration afin de s'assurer que les capsules contenant un actif se dissolvent dans le temps prescrit malgré la sur-encapsulation. Le coût est de 75\$.

Délais:

- ☐ Après la réception d'un numéro de bon de commande confirmant l'étude ainsi que les quantités à produire; compter 2 à 3 semaines pour la préparation des capsules.
- ☐ Lorsque les capsules sont terminées, envoi d'un échantillon de capsules au laboratoire pour l'analyse microbiologique; compter 3 semaines pour l'obtention des résultats.

Donc, si aucun problème n'est rencontré à chacune des étapes, le premier lot de capsules devrait être à l'hôpital environ 5 à 6 semaines suivant la confirmation de la commande.

Jean-Philippe Gentès
Directeur général

4555, rue Beaudry, St-Hyacinthe, Québec, Canada J2S 8W2

Tél : 450-778-2837

1-800-223-0666

Fax : 450-778-9810

1-888-888-7979

info@galenova.com

www.galenova.com

ANNEXE 3 : TABLE DE RANDOMISATION

CENTRE DE
RECHERCHE



LISTE DE RANDOMISATION

Créée le 9 août 2017 par *Marie-Claude Gauthier*
pour le projet de Yesmine Krid (Serge Marchand)

34 sujets répartis dans 2 groupes de traitement par 1 bloc de 6 sujets et 7 blocs de 4 sujets

Groupe 1 = Acétaminophène 1g
Groupe 2 = Placebo



NSUJET	Bloc	GROUPE
1	1	1
2	1	2
3	1	1
4	1	2
5	1	2
6	1	1
7	2	1
8	2	2
9	2	1
10	2	2
11	3	2
12	3	2
13	3	1
14	3	1
15	4	2
16	4	1
17	4	2
18	4	1
19	5	2
20	5	1

NSUJET	Bloc	GROUPE
21	5	1
22	5	2
23	6	2
24	6	1
25	6	1
26	6	2
27	7	2
28	7	1
29	7	2
30	7	1
31	8	1
32	8	2
33	8	1
34	8	2

* Visite 2: patient selon la table de randomisation
Visite 3: patient le contraire de ce que le patient a reçu
à la Visite 2.

* non servi 28 nov 2017

* V2+V3 pt6 servi les 29 nov 17 et 20 dec 17 - 2015 jan 2018